Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: Prof. Dr. Georg Landes, Landshut, und Dr. Hans Spatz, München 38, Eddastr. 1 / Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26 / Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Übersetzung und Verbreitung der veröffentlichten Beiträge vor

NR. 35 MÜNCHEN, DEN 31. AUGUST 1956 98. JAHRGANG

Originalaufsätze und Vorträge

Therapeutische Mitteilungen

Aus der Universitäts-Hautklinik Marburg (Lahn) (Direktor: Prof. Dr. med. *K. W. Kalkoff*)

Zur peroralen Vitamin-A-Therapie von Dermatosen

von *K. W. Kalkoff* und Dr. med. *H. Conraths*

Zusammenfassung: 229 Patienten mit verschiedenen Dermatosen (Acne vulgaris, Rosazea, Psoriasis vulgaris, Lichen ruber, Neurodermitis, senile Keratome, Ichthyosis vulgaris, sonstige idiopathische und symptomatische Keratosen, insg. 249 dermatologische Affektionen) wurden einer mindestens 4monatigen, meistens wesentlich länger durchgeführten hochdosierten Vitamin-A-Therapie (100 000—300 000 I.E./die als Behandlungsdosis, 50—100 000 I.E. als Erhaltungsdosis) in Form der wässrigen Lösung eines Vitamin-A-Palmitinsäureesters unterzogen. Bei leichten und mittelschweren Formen der Acne vulgaris (abszedierende Formen wurden kombiniert behandelt) zeigte sich kaum ein Mißerfolg und in den weitaus meisten Fällen führte die Besserung praktisch bis zur Erscheinungsfreiheit. Bei der Ichthyosis vulgaris dagegen — und ebenso bei der Ichthyosis congenita und dem Morbus Darier — ging die Besserung meist nur bis zu einem oft noch sehr deutlichen und auch durch höhere Vitamin-A-Dosen nicht mehr beeinflußbaren Restzustand.

Bei der Rosazea konnten eindeutige Besserungen beobachtet werden, die aber nicht an die der von uns bevorzugten Desoxycorticosteron-Behandlung reichen.

Keratomata senilia ließen in ungefähr der Hälfte der Fälle eine Rückbildung erkennen, während eine solche bei Basaliomen nur unsicher und bei Verrucae seborrhoicae gar nicht festgestellt werden konnte.

Gut waren die Erfolge bei der Keratosis suprafollicularis und bei Hyperkeratosen der Handinnenflächen und Fußsohlen verschiedener, darunter auch mykotischer Ursache. Bei 2 Patienten mit einem Keratoma palmare et plantare hereditarium zeigte sich allerdings kein Einfluß.

Die Haut wird bei trockener Ausgangslage (Altershaut, Sebostase) unter dieser Therapie weicher und geschmeidiger und verliert die Neigung zur Bildung von Hyperkeratosen. Die Bedeutung dieser Tatsache für die Hautkarzinom-Prophylaxe wird herausgestellt.

Auf eine Änderung der Hautbeschaffenheit dürften auch die einzelnen Erfolge beim Pruritus senilis und bei der meist nicht beeinflußten Neurodermitis zurückzuführen sein.

Keine Besserung wurde beim Lichen ruber, bei der Psoriasis vulgaris, bei der Seborrhoea oleosa und sicca einschließlich dabei vorhandener Alopezien und bei der Alopecia areata gesehen.

Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nur selten, ernsthafte gar nicht beobachtet.

Auf das Auftreten „seborrhoischer Ekzeme" unter der Behandlung, und zwar anscheinend bevorzugt bei Neurodermitikern, wird hingewiesen.

Wenn wir uns dazu entschlossen haben, über unsere Erfahrungen mit der Vitamin-A-Therapie einiger Dermatosen zu berichten, obwohl ihr günstiger Effekt seit langem bekannt ist (vgl. Übersicht Jürgens in Lang und Schoen: Die Ernährung [1952]), so ließen wir uns von folgenden Gründen leiten: Seit einigen Jahren stehen neben den bis dahin verwendeten Vitamin-A-Präparaten tierischer Herkunft auch synthetische zur Verfügung. Mit der weitergehenden Entwicklung emulgierter, wasserdisperser Vitamin-A-Lösungen ist eine schnellere Resorption des Vitamins erreicht und damit der Nutzeffekt entsprechend hergestellter Präparate wohl besser geworden. Vor allem leitete uns aber die Tatsache, daß eine bei bestimmten dermatologischen Indikationen so aussichtsreiche Therapie bisher nicht ärztliches Allgemeingut geworden ist. Die Gründe hierfür sind komplexer Natur und sollen im einzelnen nicht erörtert werden. Einer der wesentlichen liegt wohl darin, daß offenbar nur wenige Ärzte wegen der Kostspieligkeit einer langdauernden und ausreichend dosierten Behandlung eine für die Beurteilung der Behandlungsaussichten wirklich ausreichende Patientenzahl übersehen. Dazu kommt, daß unzureichende, verzettelte Dosen, aus äußeren Gründen offenbar, in der Praxis die Regel sind. Darin liegt wohl die Ursache unbefriedigender Resultate. Bevor wir Gelegenheit hatten, eine größere Zahl Hautkranker ohne Rücksicht auf die entstehenden Kosten lange Zeit mit hohen Vitamin-A-Dosen zu behandeln, war unsere Einstellung gegenüber den Behandlungsaussichten dieser Therapie ebenso zurückhaltend, wie das bei der Mehrzahl der Ärzte der Fall sein dürfte. Unsere in der Zwischenzeit gewonnenen Erfahrungen haben uns zu einer sehr viel positiveren Einstellung veranlaßt.

Präparat: Die Behandlung erfolgte mit einem synthetisch hergestellten Vitamin-A-Palmitinsäureester, der uns in 2 Lösungsformen zur Verfügung stand:

1. Als wässrige Lösung, die beim Eintropfen in Wasser eine leicht opaleszierende Dispersion ergibt und unter dem Namen Arovit-Tropfen [1]) im Handel ist.
2. In wesentlich geringerem Umfang als Lösung [2]) in einem teilsynthetischen Öl aus Fettsäuren mittlerer Kettenlänge (8, 10 und 12 Kohlenstoffatome).

Dosierung: Es liegt in der Natur der meisten in den Indikationsbereich der Vitamin-A-Therapie fallenden Krankheiten begründet, daß 2 Dosisangaben erarbeitet werden müssen. 1. die bis zur völligen oder mindestens weitgehenden Erscheinungsfreiheit notwendige Dosis und 2. die für den Bestand des erzielten Effektes erforderliche Erhaltungsdosis. Es wird noch weiterer Erfahrung bedürfen, bis diese optimalen Dosierungen ermittelt sind.

Zu Beginn unserer Untersuchungen haben wir grundsätzlich hochdosiert. Erwachsene erhielten, in 3 Einzeldosen über den Tag verteilt, 300 000 I.E. in Fruchtsaft, Wasser oder Tee verdünnt. Später, wenn sich ein Endzustand herausgebildet hatte, der sich trotz weiterer Behandlung nicht besserte, wie es meist nach 3—4 Monaten der Fall war, wurde die Tagesdosis auf 150 000 I.E. und 2 Monate später auf 75 000 I.E. herabgesetzt. Kinder unter 14 Jahren erhielten $^2/_3$, solche unter 6 Jahren $^1/_3$ der genannten Dosen. Erst nachdem auf diese Weise Erfahrungen bei verschiedenen Dermatosen gewonnen waren, wurde bei diesen die Behandlung mit 100 000 I.E. eingeleitet, um in entsprechender Weise auch hier die Tagesdosen später auf die Hälfte und ein Viertel zu erniedrigen.

Auswahl und Beurteilung der Patienten: Als Mindestbehandlungs- und Beobachtungszeit zur Beurteilung der medikamentösen Wirkung schienen uns 4 Monate notwendig, da das Behandlungsergebnis meist erst nach 6—8 Wochen deutlich erkennbar wird. Obwohl wir versuchten, nur solche Patienten der Vitamin-A-Behandlung zuzuführen, die eine Gewähr dafür zu bieten schienen, daß die Medikation regelmäßig, über längere Zeit und ohne zusätzliche bzw. geänderte Lokalbehandlung durchgeführt wurde, erfüllten von den insgesamt 300 Patienten nur 229 diese Bedingung. Da einige Patienten mehrere Dermatosen aufwiesen, konnte der Vitamin-A-Effekt bei insgesamt 249 Dermatosen beurteilt werden.

[1]) Deutsche Hoffmann-La Roche A.G.
[2]) Versuchspräparat.

Ichthyosis vulgaris: Da die Ichthyosis vulgaris wegen ihrer Ähnlichkeit mit den bei der Avitaminose zu beobachtenden Hautveränderungen sehr früh mit Vitamin A behandelt wurde, liegen bereits zahlreiche, meist günstige Erfahrungsberichte vor. Die Angaben über die Zahl der Versager, über Ausmaß und Dauer der Besserung gehen jedoch weit auseinander.

Wir versuchten daher, uns über Zeitpunkt und Ausmaß der Besserung ein Urteil zu bilden sowie darüber, ob absolute Versager vorkommen und ob es möglich ist, eine erzielte Besserung mit einer Erhaltungsdosis zu sichern. Auf die Ermittlung einer möglichst niedrigen Erhaltungsdosis legten wir wegen ihrer großen praktischen Bedeutung besonderen Wert.

Unter 29 über 4 Monate behandelten Patienten befanden sich 10 Kinder unter 6 und weitere 8 unter 14 Jahren. Die Ichthyosis war bei 16 der Patienten leichten (I. simplex) und bei 13 mittleren bis schweren Grades, bei 4 der letzteren Patienten bestand zusätzlich ein Ekzema in ichthyotico. Exzessive Formen, etwa im Sinne einer I. hystrix, fehlten.

Hochdosierte Behandlung

Bei 20 Patienten wurde die obengenannte hohe Dosierung gewählt. Eine zusätzliche Lokalbehandlung wurde nicht begonnen bzw. möglichst eingeschränkt. Der Einfluß evtl. spontaner Sommerbesserungen wurde bei der Beurteilung berücksichtigt.

Erfolge: Eine weitgehende Rückbildung der ichthyotischen Hautveränderungen sahen wir bei 17 der so behandelten 20 Patienten. Die Besserung setzte frühestens nach 3, meist erst nach 4—5 Wochen ein, indem die Haut zunächst als geschmeidiger angegeben wurde. Nach weiteren 1—3 Wochen trat sichtlich eine Abnahme der Schuppung, ein Elastischerwerden der Haut und auch häufig ein Rückgang der fahlen Hautfarbe ein. Diese Besserung schritt 3—6 Wochen fort, verlangsamte sich am Ende der genannten Zeit, blieb dann stehen und erzielte so 3—4 Monate nach Behandlungsbeginn einen gewissen Endzustand (Abb. 1a, 1b). Ein vollständiges Schwinden der ichthyotischen Hautveränderungen wurde dabei nur von 3 Patienten mit einer sehr leichten Form der Ichthyosis errreicht, während in 14 anderen Fällen ein deutlicher Restbefund bestehen blieb, der zumindest an den Prädilektionsstellen der Krankheit immer noch die Ichthyosis erkennen ließ. Dieser Restzustand war bei den meisten Patienten unabhängig vom Ausgangsbefund in auffallend gleicher Stärke ausgeprägt. Der Versuch, diesen Restzustand durch eine weiter über viele Monate hochdosierte Vitamin-A-Behandlung — teilweise auch mit Verdoppelung der Tagesdosis — noch zu beeinflussen, führte in keinem von 5 Fällen zu einem Erfolg.

Erhaltungsdosis: In 12 Fällen wurde deshalb nach Erreichen des Endzustandes die Tagesdosis auf die Hälfte (also je nach Alter 50 000—150 000 I.E.) und später auf ein Viertel der Anfangsdosis (25 000—75 000 I.E.) herabgesetzt, ohne daß wir nach 5—15 Monaten einer derartigen Behandlung, die teilweise auch kurzfristig unterbrochen wurde, eine wesentliche Verschlechterung sahen.

Versager: Bei 2 Patienten schwanden die ichthyotischen Erscheinungen trotz länger hochdosierter Behandlung in ihrer Intensivität nicht einmal um die Hälfte. Bei einem 9j. Mädchen, bei dem eine bei der Ichthyosis v. ungewohnte fettige Schuppung des behaarten Kopfes auffiel, war auch nach über 6monatiger Behandlung eine nur angedeutete Besserung zu erkennen.

Niedrigdosierte Behandlung

Einleitung: Die oben geschilderte günstige Beeinflussung der Ichthyosis v. ließ sich nicht nur mit dieser hohen Vitamin-A-Dosierung erzielen. Unter 9 Pat., deren Behandlung mit einem Drittel der o. g. Dosis, also mit 30 000—100 000 I.E. pro Tag, eingeleitet wurde, brachte lediglich bei einem 6j. Mädchen die 4monatige Therapie mit 30 000 I.E. keinen Erfolg. Erst bei Steigerung der Tagesdosis auf 100 000 I.E. trat dieser dann im gewohnten Zeitraum ein. Die übrigen 8 Patienten zeigten zeitlich und gradmäßig den gleichen Rückbildungsvorgang, wie wir ihn bei den hochdosiert behandelten Patienten zu sehen gewohnt waren.

Erhaltungsdosis: Wurde anschließend die Tagesdosis auf die Hälfte (15 000—50 000 I.E.) herabgesetzt, so ließ sich damit nur in 6 Fällen und bei nochmaliger Halbierung der Tagesdosis (7000—25 000 I.E. in keinem der Fälle die erreichte Besserung völlig halten, wobei allerdings Zeitmaß und Grad des Rezidivs erheblich schwankten. Nur in einem Fall schienen die ichthyotischen Hautveränderungen die gleiche Intensität wie vor der Behandlung zu erreichen.

Absetzen der Therapie: Die Folgen des Abbrechens der Behandlung konnten wir bei 8 Patienten beobachten, wobei es regelmäßig zu einem Rezidiv kam, das nach 1—2 Monaten begann und durch das nach weiteren 2—3 Monaten der ursprüngliche Befund wieder erzielt wurde; wobei dies anscheinend, aber kaum erheblich, um so schneller vor sich ging, je kürzer die vorausgegangene Vitaminbehandlung erfolgt war. 4 dieser Patienten wurden erneut behandelt, sie sprachen alle wieder gut an, in 3 Fällen trat der Therapieeffekt um 2—3 Wochen früher auf als bei der Erstbehandlung.

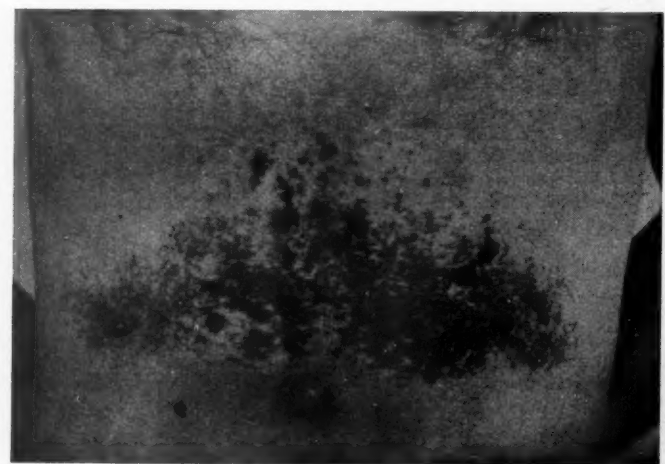
Begleitekzem: In 3 Fällen klang ein begleitendes, mittelschweres bislang therapieresistentes Ekzem einige Wochen nach Beginn der Rückbildung der ichthyotischen Veränderungen gleichfalls weitgehend und in einem dieser Fälle sogar völlig ab, während bei einem 4. Patienten das Ekzem trotz Besserung der Ichthyosis keine Änderung zeigte.

Ichthyosis congenita: Eine exzessiv ausgeprägte Ichthyosis congenita bei einem 12j. Mädchen zeigte unter Vitamin A den gleichen günstigen Ablauf, wie wir ihn auch bei der Ichthyosis vulgaris meist beobachteten.

Keratosis suprafollicularis: Die bei 12 jugendlichen Patientinnen im Alter von 16—22 Jahren seit Jahren gleichförmig bestehenden follikulären Keratosen an den Streckseiten der Extremitäten gingen in allen Fällen im Laufe der folgenden Wochen bis auf geringe Reste zurück. Eine in 2 Fällen gleichzeitig bestehende Erythrocyanosis crurum puellarum wurde ebensowenig wie die sehr ausgeprägte Akrozyanose einer anderen Patientin beeinflußt.

M. Darier: In dem einen von uns behandelten Fall war ab 2 Monate nach Einsetzen der Behandlung erstmalig seit 30 Jahren ein nennenswerter Rückgang zu verzeichnen. Einige geringer ausgeprägte Herde an Rücken und Extremitäten schwanden fast völlig, während die stärker ausgeprägten — vor allem die in intertriginösen Hautbezirken liegenden — weniger oder gar keine Änderung aufwiesen. Der nach 4 Monaten erreichte Besserungsgrad ließ sich auch durch weiter hochdosierte Vitamin-A-Gaben nicht mehr steigern. 3 Monate nach Aussetzen der Behandlung begann ein Rezidiv, durch das nach wenigen Wochen der alte Befund wieder erreicht wurde.

Symptomatische und idiopathische **palmare und plantare Hyperkeratosen** mit und ohne Ekzematisation. Bei dieser Gruppe mit 20 Patienten handelt es sich vorwiegend (16 Pat.) um symptomatische, ätiologisch nicht einheitliche Formen;



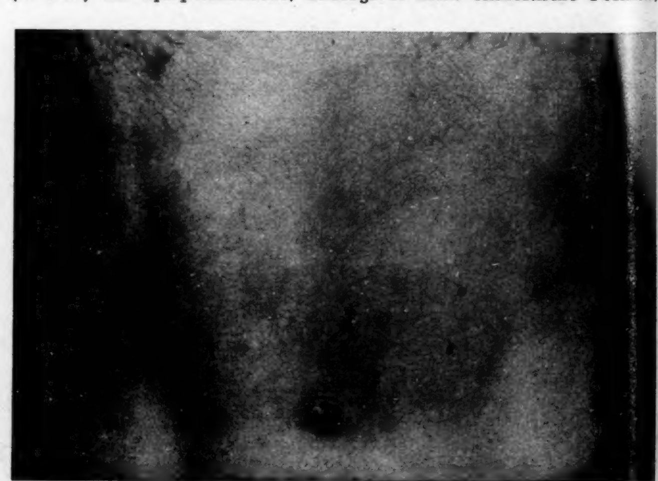


Abb. 1a und 1b: Ichthyosis vulgaris, vor und nach 4monatiger ausschließlicher Vitamin-A-Behandlung





Abb. 2a und 2b: Umschriebene Hyperkeratosen der Füße vor und nach 4monatiger ausschließlicher Vitamin-A-Behandlung

idiopathische Formen, wie z. B. das Keratoma hereditarium palmare et plantare treten zahlenmäßig (4 Pat.) dagegen zurück.

7 Patienten wiesen ein hyperkeratotisch-rhagadiformes, meist wahrscheinlich mykotisches Handekzem auf. 6—8 Wochen nach Behandlungsbeginn zeigte sich ein deutlicher Rückgang der hyperkeratotischen und danach geringer auch der ekzematösen Veränderungen. Bei den 4 Patienten mit überwiegend keratotischer Komponente kam es zur fast völligen Erscheinungsfreiheit. Bei 2 von ihnen trat 1—2 Monate nach Aussetzen der Behandlung ein Rezidiv auf, die beiden anderen verloren sich aus der Beobachtung.

Bei einer Patientin mit seit Jahren bestehender, exzessiv hyperkeratotischer Epidermophytie der Zehen und Füße führte eine über Monate stationär durchgeführte antimykotische und keratolytische Behandlung nicht zum Ziele. Hyperkeratosen und pos. Pilznachweis aus deren Tiefe blieben bestehen. 7 Wochen nach Beginn der dann bei gleichbleibender Lokalbehandlung eingeleiteten hochdosierten Vitamin-A-Behandlung ließ die Neubildung der Hyperkeratosen erstmals nach und nach 5 weiteren Wochen waren die Füße frei davon. 3 Monate nach Beendigung der 4monatigen Vitamin-A-Therapie begann ein Rezidiv der Hyperkeratosen. Auf eine erneute Gabe von tgl. 100 000 I.E. schwanden die Hyperkeratosen nach knapp 2 Monaten.

In entsprechender Weise bewirkte bei weiteren 4 Patienten mit länger bestehenden hyperkeratotischen Prozessen an den Füßen, auch hier wahrscheinlich auf dem Boden einer Epidermophytie, erst die zusätzliche Behandlung mit Vitamin A zu der monatelang erfolglos angewandten antimykotisch-keratolytischen Behandlung einen Therapieerfolg (Abb. 2a, 2b). In einem dieser Fälle genügten 100 000 I.E. nicht. Erst als nach über 4 Monaten die Dosis auf 300 000 I. E. gesteigert wurde, zeigte sich — wie üblich 6 Wochen später — ein Einfluß auf die übermäßige Hornbildung.

In 4 Fällen lag eine übermäßige Tylositas der Hohlhände mit Rhagadenbildung nach starker Arbeitsbeanspruchung vor. Trotz gleichbleibender Belastung kam es unter der ambulanten Behandlung bei 3 Patienten erstmalig seit Jahren zu Beschwerdefreiheit, während bei einem Schmied die Besserung unerheblich blieb.

2 Pat. mit seit vielen Jahren bestehenden vorwiegend streifigen Hyperkeratosen der Handinnenflächen und Unterarme an teilweise nicht belasteten Stellen zeigten unter der Behandlung eine Besserung, die nach 8 Wochen begann, sich weitere 2—3 Monate — also länger als bei anderen Dermatosen gewohnt — hinzog und zum fast völligen Schwinden der Hyperkeratosen führte.

Bei 2 Pat. mit Keratoma hereditarium palmare et plantare wurde keine Besserung erzielt. Ob es sich hier um einen Zufall handelt, muß wegen der geringen Zahl entsprechender Beobachtungen zunächst offen bleiben.

Keratoma senile: Bei 35 Patienten vorwiegend mit multiplen, in einigen Fällen auch mit solitären senilen Keratomen, meistens an der Stirn oder im Bereich der Schläfen, konnte die Behandlung in der erwähnten hochdosierten Weise über 4 Monate durchgeführt und in ihrem Effekt beurteilt werden. Am ehesten ließ sich ein positiver Behandlungseffekt bei solchen Keratomen (26 Pat.) feststellen, die auf entzündlich gerötetem Grunde saßen. In 20 Fällen begann diese Rötung einige Wochen nach Behandlungsbeginn abzublassen. Sie schwand dann bei 6 Pat. völlig, bei 9 fast völlig und bei 5 um mehr als die Hälfte der ursprünglichen Intensität.

Die hyperkeratotischen Veränderungen selbst wurden erst später geringer und auch bei weniger Patienten beeinflußt. In 8 leichten Fällen schwanden die Keratome völlig (Abb. 3a, 3b). In weiteren 3 Fällen mit multiplen Keratomen bildeten sich zwar die kleinen Herde völlig, die größeren aber nur gering zurück. Waren die senilen Keratome stärker ausgeprägt, so kam es bei ungefähr der Hälfte der Pat. zu einer deutlichen Rückbildung, während bei der anderen Hälfte sich der Befund gar nicht oder nur unwesentlich änderte. Bei einigen dieser Pat., die fast alle eine Altershaut aufwiesen, fiel auf, daß die

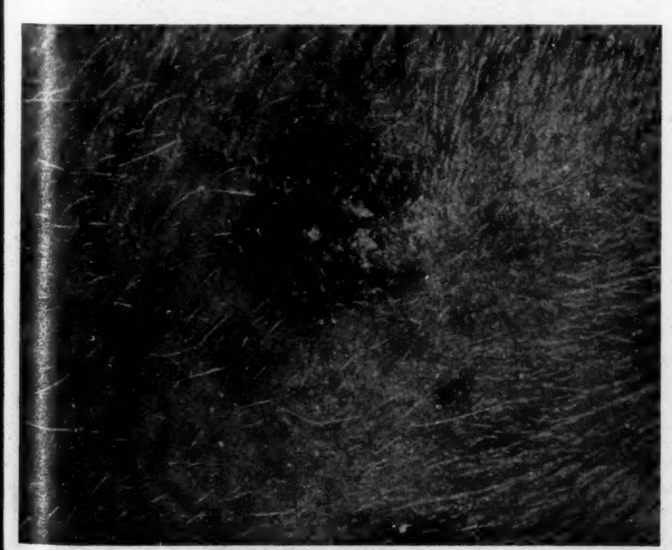




Abb. 3a und 3b: Keratoma senile an der linken Wange, Nahaufnahme vor und nach 6monatiger Vitamin-A-Behandlung

trockene, schuppende Haut besonders des Gesichts saftreicher und geschmeidiger, gleichsam jugendlicher wurde.

Cornu cutaneum: Behandelt wurden 2 Patienten, ohne daß eine sichere Veränderung des Befundes eintrat.

Verruca seborrhoica: Bei 10 Patienten wurde der Versuch gemacht, seborrhoische Warzen zu beeinflussen. Eine Änderung des Befundes wurde auch bei vielmonatiger Behandlung nicht beobachtet.

Basaliom: Wir hatten bei 5 Basaliomen den Eindruck einer Besserung unter der Vitamin-A-Therapie. Die Rückbildungsvorgänge waren aber so geringgradig und kurzfristig und möglicherweise auch durch die in jedem Falle durchgeführte Probeexzision bedingt, daß wir — zumal in 3 anderen Fällen nicht der geringste Effekt zu erkennen war — nicht den Eindruck haben, daß Basaliome einer Vitamin-A-Therapie zugänglich sind.

Pruritus senilis: Wegen der geringen Zahl (6 Pat.) läßt sich bei so schwer objektivierbaren Beschwerden wie dem Pruritus senilis kaum eine zuverlässige Aussage über die Wirksamkeit eines Medikamentes machen, zumal wenn die Patienten wie in unseren Fällen hospitalisiert worden waren. Immerhin scheint uns die Tatsache, daß in sämtlichen Fällen subjektiv eine Besserung auftrat, Anlaß zu sein, in entsprechenden Fällen einen Versuch mit dieser Therapie zu unternehmen, zumal mit dem Geschmeidigerwerden der trocknen Altershaut eine Minderung des Juckreizes verständlich erscheint.

Veränderungen der Nägel und Haare: In insgesamt 12 Fällen konnte weder bei der Nagelpsoriasis, noch bei der Nageltrichophytie, noch bei der Paronychia et Onychomycosis oidiomycetica ein Behandlungseffekt beobachtet werden. Bei 2 Pat. mit einer Onycholysis wurde eine langsame Besserung gesehen, ohne daß hier eine Spontanabheilung ausgeschlossen werden konnte. Der Einfluß einer Therapie auf diffusen Haarausfall (10 Pat.) ist ebenso schwer einzuschätzen wie auf den einer Alopecia areata (10 Pat.). Überzeugende Besserungen wurden bei beiden nicht beobachtet. In einem Fall mit Übergang einer Alopecia areata in eine Alopecia maligna vermochte die Therapie den ungünstigen Ausgang nicht aufzuhalten.

Acne vulgaris: Unter den zu beurteilenden 45 Patienten waren 34 weiblichen Geschlechts und 38 Jugendliche unter 21 Jahren; bei 10 Pat. lag eine leichte bis mittelschwere reine Komedonen-Akne vor, bei 23 eine ausgedehnte Acne papulosa mit einigen Pusteln und bei 12 eine ausgesprochene pustulöse Akne. Abszedierende Formen sind in dem Material nicht enthalten.

Wir behandelten unter Ausschluß jeder anderweitigen Therapie 29 Pat. mit einer anfänglichen Tagesdosis von 300 000 I.E. Vitamin A und je 8 mit einer solchen von 200 000 und 100 000 I.E. Frühestens nach 4 Monaten und deutlicher Beeinflussung des Befundes gingen wir mit der Dosis zurück.

V e r s a g e r : Zu keiner oder einer nur geringfügigen Besserung kam es bei 1 Pat. der ersten Gruppe und je einem der beiden anderen Gruppen.

E r f o l g e : Bei den restlichen 42 Pat. ließ sich dagegen eine günstige Beeinflussung der Acne vulgaris durch die reine Vitamin-A-Behandlung beobachten. Die erste, sicher feststellbare Besserung des Hautbefundes zeigte sich dabei frühestens nach 5 und spätestens nach 10 Wochen, im Durchschnitt lag dieser Zeitpunkt bei 7 Wochen, und zwar bei allen 3 Gruppen. Die Besserung schritt dann meist sehr schnell vorwärts und führte bei den leichten Akneformen meist nach weiteren 4 Wochen zu einer fast völligen Erscheinungsfreiheit (Abb. 4a, 4b). Die ausgeprägteren Akneformen benötigten dagegen, auch wenn der Besserungsbeginn relativ früh gelegen hatte, eine 2—4 Wochen längere Zeit, um ihr Endstadium der Besserung zu erreichen.

Auch bei der weitgehendsten Rückbildung war bei genauerer Betrachtung immer noch eine mehr oder weniger große Zahl erweiterter, leicht dunkler, im Einzelfall auch etwas prominenter Talgdrüsenausführungsgänge zu erkennen, die — in Zusammenhang mit der häufig begleitenden und nie beeinflußten Seborrhöe (s. d.) — auf die ursprüngliche Erkrankung und die ehemalige Dichte der Erscheinungen hinwiesen. Darüber hinaus traten auch nach längerer Behandlung bei 8 Pat. noch vereinzelt ausgeprägtere Komedonen und bei 6 Pat. Komedonen in größerer Zahl und vereinzelt Knötchen oder Pusteln auf, wobei allerdings auch im unvollkommensten Fall die Erscheinungen ganz erheblich zurückgegangen waren.

Ziemlich regelmäßig blieb der in 8 Fällen stärker mitbefallene Schultergürtel im zeitlichen Tempo der Rückbildung gegenüber dem Gesicht um mehrere Wochen zurück und erreichte auch bei 4 dieser Pat. nur einen wesentlich geringen Besserungsgrad.

Ein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, den 3 verschiedenen Tagesdosen und dem endgültigen Besserungsgrad zeigte sich nicht, auch war in einigen schweren Fällen die Rückbildung vollkommener als in einigen mittleren.

E r h a l t u n g s d o s i s : Bei je 7 Pat. der Gruppen I und II wurde 1—2 Monate nach Erreichen der Endbesserung die Dosis auf 100 000 I.E. und später — wie auch bei 5 Pat. der Gruppe III — auf 50 000 I.E. gesenkt, ohne daß im Laufe der folgenden 4—12 Monate ein Rezidiv beobachtet wurde. Der nochmaligen Herabsetzung der Dosis auf 25 000 I.E. folgte aber eine Verschlechterung des Befundes bei 4 von 9 Patientinnen.

R e z i d i v e : Nach Absetzen des Medikamentes trat in 10 Fällen nach 4—12 Wochen ein Rezidiv auf, wogegen dies in 6 Fällen nach 4—7 Monaten noch nicht der Fall war. Auf eine erneute Behandlung mit 100 000 I.E. haben 4 dieser Rezidivfälle erneut und eher schneller als bei der Erstbehandlung angesprochen, während ebenfalls 4 Patientinnen, die nur 50 000 I.E. erhielten, nicht so gut und zumindest verzögert ansprachen.

Rosazea: Behandelt wurden 10 Patienten. Bei 7 Patienten war unter der Behandlung eine deutliche Besserung, die etwa nach 2monatiger Behandlung erkennbar wurde, zu beobachten. Die bläulichrötliche Verfärbung bildete sich zurück, die flächenhafte Verdickung wurde weicher und vor allem die papulopustulösen Erscheinungen geringer. Trotz z. T. dann lange weitergeführter Behandlung kam es aber nie zu einem völligen Rüchgang der erythematösen Erscheinungen oder zu einem endgültigen Wegbleiben der papulopustulösen Efflorescenzen, die aber an Zahl und Intensität auf dem gebesserten Terrain sehr viel mehr zurücktraten. Verschlechterung nach Aussetzen der Behandlung kamen vor. Diese Verschlechterungen sprachen auf erneute Vitamin-A-Zufuhr an. In 1 Fall war ohne weitere Therapie noch nach 1 Jahr kein Rückfall eingetreten.

Seborrhöe: Bei 25 Patienten mit einer Seborrhoea oleosa und 8 mit einer S. sicca ließ sich unter der Vitamin-A-Behandlung kein Einfluß auf die Seborrhöe feststellen.

Psoriasis vulgaris und Lichen ruber: In jeweils 3 Fällen von Psoriasis und Lichen ruber wurde eine Besserung nicht beobachtet.



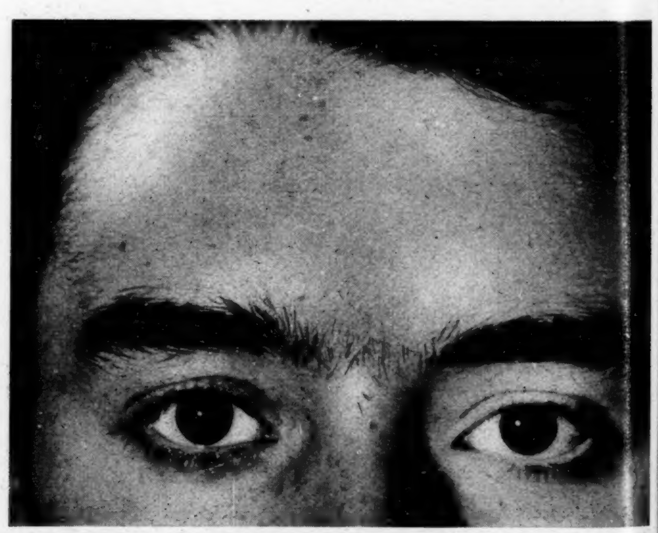


Abb. 4a und 4b: Acne vulgaris, vor und nach 4monatiger ausschließlicher Vitamin-A-Behandlung

Neurodermitis: Auf Grund günstiger amerikanischer Berichte über die Behandlung der Neurodermitis mit Vitamin A, die wegen der bei Neurodermitikern bestehenden trockenen Haut naheliegt, haben wir 9 Neurodermitispatienten mit Vitamin A behandelt. Wenn auch von fast allen Pat. nach einigen Wochen ein Geschmeidigerwerden der Haut angegeben wurde, so haben wir doch nicht den Eindruck, daß die Vitamin-A-Behandlung die therapeutischen Möglichkeiten bei dieser Krankheit wesentlich verbessert. Bei 2 ambulant behandelten Patienten sahen wir allerdings die Neurodermitis in den letzten 2 Jahren unter dauernder Vitamin-A-Gabe sehr viel günstiger verlaufen als in den Vorjahren. Der Therapieeffekt hängt offenbar davon ab, wie hoch anteilmäßig die Bedeutung der trockenen Haut unter den konditionellen Faktoren der Neurodermitis im Einzelfall ist und in welchem Ausmaß sie sich beeinflussen läßt.

Von besonderem Interesse scheinen uns die bevorzugt bei Neurodermitikern unter der Vitamin-A-Behandlung aufgetretenen Hauterscheinungen zu sein, die sich in ihrem Charakter wesentlich von denen der Grundkrankheit unterschieden und bei den Nebenwirkungen besprochen werden.

Nebenwirkungen: Unerwünschte Nebenwirkungen sind in einem bemerkenswert geringen Umfang eingetreten. Diese Feststellung scheint uns gerade im Hinblick auf ein kürzlich veröffentlichtes Übersichtsreferat über die Nebenwirkungen der Vitamin-A-Therapie von Becker und Klotzsche wichtig zu sein.

Über Unverträglichkeit von seiten des Magen-Darm-Traktes bzw. Appetitlosigkeit klagten 4 Patienten. Auffällige Gewichtszu- oder -abnahmen wurden von uns nicht beobachtet. Bei 50 Patienten wurden laufend die Leukozytenzahlen, bei 30 mehrfach das Differentialblutbild kontrolliert, ohne daß ebenso wie bei Urinkontrollen pathologische Befunde erhoben wurden. Über etwaige Knochenveränderungen, für die sich klinisch kein Anhalt ergab, ist uns eine sichere Aussage nicht möglich, da nur bei 3 Kindern entsprechende röntgenologische Untersuchungen mit negativem Ergebnis erfolgten. Es traten aber bei einer Reihe von Patienten offensichtlich im ursächlichen Zusammenhang mit der Vitamin-A-Therapie stehende Hauterscheinungen auf. Diese Veränderungen unterschieden sich deutlich von den bisher im Schrifttum mitgeteilten, die durch Trockenheit und Schuppung der Haut, überdies durch Rhagadenbildung an Lippen, Nase, Analschleimhaut, Fingerbeeren und Zehen charakterisiert sind. Weiterhin durch Haarausfall, follikuläre Hyperkeratosen an den Extremitäten, akneiforme und milienähnliche Erscheinungen sowie chloasmaähnliche Pigmentierungen des Gesichtes. Hautveränderungen dieser Art, meist nur nach vielmonatiger, höchstdosierter Gabe von Vitamin A beobachtet, haben wir bei unseren Patienten auch nicht andeutungsweise gesehen. Die von uns beobachteten Hautveränderungen traten schon nach relativ kurzer Vitamin-A-Gabe auf, meist nach 6 Wochen. Es handelte sich um gerötete, umschriebene, unregelmäßig begrenzte, fleckige, bisweilen figurierte Herde, die manchmal eine follikuläre Knötchenbildung zeigten (s. Abb. 5). Wir haben diese Hauterscheinungen als „seborrhoische Ekzeme" gedeutet (Änderung der Oberflächenbeschaffenheit der Haut unter Vitamin A?) und werden in dieser Ansicht bestärkt durch die unter unseren Augen erfolgte gleichsam experimentelle Erzeugung eines klinisch typischen seborrhoischen Ekzems (s. Abb. 6a, 6b) bei einem Patienten mit einer A-Avitaminose, die dem Bilde einer Pityriasis rubra pilaris entsprach. Auffallenderweise kam es auch bei 5 von 9 Neurodermitikern zu derartigen, allerdings schwächer ausgeprägten, im Prinzip aber gleichartigen Hauterscheinungen. Sie ließen sich von den ursprünglichen Erscheinungen der Neurodermitis auf Grund der Lokalisation und der Morphe leicht unterscheiden. Ähnliche Veränderungen beobachteten wir bei je einem Patienten mit einem Lichen ruber und einer Acne vulgaris und angedeutet bei je einem Patienten mit einem Keratoma senile bzw. einem Cornu cutaneum. Nicht erklären können wir die Tatsache, daß derartige Hauterscheinungen so selten bei Patienten aus den großen Gruppen Acne vulgaris und Ichthyosis vulgaris auftraten. Schließlich sei als Nebenwirkung an der Haut noch das Auftreten von Pruritus für die Dauer von 1—2 Wochen in 6 Fällen und das zweimalige Aufflackern eines bakteriellen Unterschenkelekzems bei jeweiligem Einsetzen der Behandlung vermerkt.

Abb. 5: Kleinfleckiges „seborrhoisches Ekzem", aufgetreten nach 6wöchiger Vitamin-A-Behandlung

Besprechung der Ergebnisse

Bei kritischer Beurteilung der Behandlungsresultate ergeben sich somit besonders eindrucksvolle Erfolge der Vitamin-A-Therapie bei Patienten mit einer **Acne vulgaris.** Sie liegen weitaus höher als sämtliche bisherigen Zahlenangaben des Schrifttums. Das ist um so mehr hervorzuheben, als es erfahrene Autoren gibt (Marchionini u. a.), von denen die Vitamin-A-Therapie der Akne zurückhaltend beurteilt wird. Unsere besonders guten Ergebnisse mögen mit der Auswahl der Patienten insofern zusammenhängen, als abszedierende Formen von einer

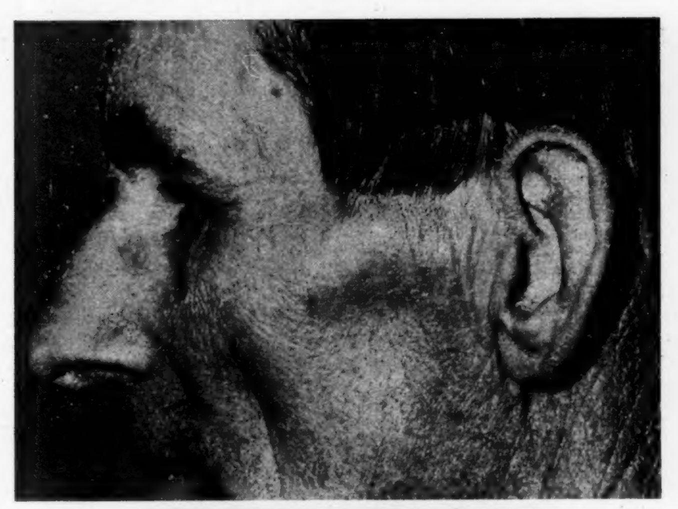




Abb. 6a und 6b: „Seborrhoisches Ekzem", aufgetreten nach 9wöchiger Vitamin-A-Behandlung

ausschließlichen Vitamin-A-Therapie ausgenommen und wegen der hervorstechenden bakteriellen Komponente zusätzlich antibiotisch und überdies lokal behandelt wurden. Trotz der dadurch bedingten Beurteilungsschwierigkeit möchten wir es aber doch auf die Vitamin-A-Behandlung zurückführen, daß es in diesen Fällen nach Absetzen der zusätzlichen Maßnahmen nie zu einem Rückfall, sondern meist zu einer stetig weiteren Besserung des Befundes kam.

Besonders beeindruckt hat es uns, daß wir bei 25 Mädchen mit leichten und mittelschweren Formen der Acne vulg., deren regelmäßige und ausschließliche Vitamin-A-Behandlung in einem Fürsorgeheim absolut gesichert und bei denen uns die Verfolgung des Therapieeffektes häufig und zeitlich unbeschränkt möglich war, nicht einen Mißerfolg feststellen konnten. Bei diesen Formen der Acne vulg. haben wir daher den Eindruck, daß es in der Regel gelingt, eine weitgehende Erscheinungsfreiheit durch alleinige Vitamin-A-Verabfolgung zu erreichen.

Nach Absetzen der Therapie sind Rezidive zu erwarten. Das ist nicht verwunderlich, da es sich lediglich um eine symptomatische Therapie handelt, die durch Beeinflussung der Follikelhyperkeratose bzw. des Hormonhaushaltes zeitweilig ein Glied in der Kette ursächlicher Faktoren ausschaltet. Es wird deshalb meist notwendig sein, auch nach Beseitigung der Hauterscheinungen eine dem Einzelfall angepaßte Erhaltungsdosis weiter zu verabfolgen. Auch Rezidive sprechen auf die Behandlung gut an. Bei älteren Jugendlichen, deren Akne den Höhepunkt ihrer Entwicklung bereits überschritten hat, ist die Chance der Dauerheilung gegeben.

Ob die von uns beobachteten Besserungen bei INH-Akne wirklich auf das Vitamin A zu beziehen sind oder auf die in diesen Fällen herabgesetzte INH-Dosis, bedarf zahlenmäßig umfangreicherer Untersuchungen.

Da wir bei der Acne vulg. den **Abheilungsverlauf** und seine Abhängigkeit von der gewählten Vitamin-A-Dosis am genauesten beobachten konnten und sich bei den anderen von uns behandelten Dermatosen demgegenüber keine grundsätzlichen Unterschiede zeigten, können die diesbezüglichen Fragen hier generell besprochen werden:

In den ansprechenden Fällen ist die früheste Beeinflussung durch die Therapie objektiv selten vor 4 Wochen feststellbar. Deutlich wird der Therapieeffekt meist erst 6—8 Wochen nach Beginn der Behandlung, er kann in Einzelfällen auch noch mehrere Wochen länger auf sich warten lassen. Aus dieser ungewöhnlich spät einsetzenden Wirkung erklärt sich wohl auch mancher in der Literatur zu findende Widerspruch über die Erfolgsaussichten der Vitamin-A-Therapie. In der Regel wird bei fortschreitender Besserung im Laufe der nächsten 3 bis 6 Wochen ein Endstadium mit einem je nach der Ausgangslage verschieden stark ausgeprägtem Restbefund erreicht.

Was nun die Frage nach der **optimalen Vitamin-A-Dosierung** betrifft, so konnten wir feststellen, daß bei Aknepatienten die Einleitung der Behandlung mit einer Tagesdosis von 100 000 I.E. meistens ausreicht, zumindest sprachen unsere höherdosiert behandelten Patienten weder besser noch schneller an. Als Erhaltungsdosis genügten 50 000 I.E. Diese Dosen dürften aber an der unteren Grenze des Notwendigen liegen, da sich bei ihrem Unterschreiten häufig ein schlechteres bzw. verzögertes Ansprechen der Akne erkennen ließ. Ein solcher weniger günstiger Ablauf konnte auch als Folge kurzfristiger Therapieunterbrechungen beobachtet werden, während sich bei einer höheren Dosierung das kurzfristige Aussetzen der Therapie nicht so bemerkbar macht.

Bei der Behandlung der Ichthyosis vulgaris tritt ein schlechteres Ansprechen bei Dosierungen unter 100 000 bzw. 50 000 I.E. täglich noch augenfälliger hervor und es sind bei ihr — zumindest als Erhaltungsdosis — wohl um 50% höhere Dosen als bei der Acne vulgaris notwendig. Für die anderen Dermatosen ist uns eine verbindliche Aussage zur optimalen Dosierung wegen der hier geringeren Fallzahl bisher nicht möglich. Wir haben aber nicht den Eindruck, daß bei ihnen die Verhältnisse abweichend sind.

Folgendes **Dosisschema** erscheint uns nach den bisherigen Erfolgen als optimal: Einleitung der Behandlung mit täglich 200 000 I.-E. Bei deutlichem Einsetzen eines Therapieeffektes bzw. nach 2 bis 3 Monaten Abfall auf 100 000 I.E. und nach weiteren 2 bis 3 Monaten nochmalige Halbierung der Tagesdosis auf 50 000 I.E. Tritt unter dieser Therapie im Laufe der nächsten Woche keine Verschlechterung des erreichten Befundes ein, kann versucht werden, mit 25 000 I.E. als Erhaltungsdosis auszukommen.

Bei Kindern ist dem Alter entsprechend niedriger zu dosieren. Wir haben Kindern unter 14 Jahren zwei Drittel und solchen unter 6 Jahren ein Drittel der Erwachsenendosis gegeben und dabei den Eindruck gewonnen, daß sich mit diesen Dosen gleiche Effekte erzielen ließen; lediglich bei Kindern zwischen 6 und 10 Jahren schien die Dosis vergleichsmäßig etwas zu hoch zu liegen.

Bei der **Ichthyosis vulgaris** scheinen — ähnlich wie bei der Akne — vollkommene Therapieversager selten zu sein. Die sich auch hier über Monate hinziehende Besserung führt aber nur bei leichten Formen bis zur Erscheinungsfreiheit. In der Regel ist mit einem deutlichen Restbefund zu rechnen, der sich auch durch weitere und höhere Vitamin-A-Dosen nicht noch weiter beeinflussen läßt. Das prompte Auftreten von Rezidiven nach Aussetzen der Behandlung erfordert die Verabfolgung einer Erhaltungsdosis. Da es sich hier im Gegensatz zur Acne vulgaris aber nicht um eine „self-limited"-Krankheit handelt, fällt es schwer, eine solche Behandlung, die ja eine Dauerbehandlung darstellt, zu empfehlen, da bei ihr — besonders bei Kindern — die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen ansteigt. Es dürfte daher ratsam sein, die Erhaltungsdosis so niedrig (25 000 bis 50 000 I.E., Kinder entsprechend weniger) zu wählen, daß sich in Kombination mit einer Lokalbehandlung ein eben ausreichender Therapieeffekt erhalten läßt.

Senile Keratome lassen sich durch eine hochdosierte Vitamin-A-Behandlung in einem Teil der Fälle mehr oder weniger weitgehend zur Rückbildung bringen. Dabei wird die häufig vorhandene entzündliche Komponente offensichtlich früher und deutlicher als die keratotische beeinflußt und die meist als Terrain vorliegende Alters- bzw. Landmannshaut wird geschmeidiger und läßt ein Abblassen eventuell vorhandener erythematöser Bezirke erkennen. Aus derartigen Hyperkeratosen können sich Karzinome entwickeln und es war der gleiche Grund, weswegen wir einige ältere Lupuspatienten mit umschriebenen Hyperkeratosen auf der durch frühere Behandlungsmethoden einschließlich Röntgentherapie geschädigten Haut in entsprechender Weise behandelt haben. Wir hatten in einigen derartigen Fällen einen günstigen Eindruck. Wird die hohe Sterblichkeit an Hautkarzinomen bei diesen Patienten in Rechnung gesetzt, so haben wir möglicherweise in der Vitamin-A-Behandlung eine Methode, die für den Betreffenden im Sinne der **Karzinomprophylaxe** von vitaler Bedeutung sein kann. Es fragt sich allerdings, ob nicht zweckmäßiger statt der genannten hochdosierten Behandlung möglichst frühzeitig mit einer niedrigdosierten Dauerbehandlung begonnen wird, deren Dosen sich mit 10 000 bis 20 000 I.E. pro Tag dem im Alter stark erhöhten Vitamin-A-Tagesbedarf und damit einer Substitutionstherapie nähern würden. Einige derart behandelte Patienten zeigten ein zwar langsames, aber durchaus zufriedenstellendes Ansprechen.

Bei **Basaliomen** zeigen sich zwar unter der Vitamin-A-Behandlung gewisse Rückbildungsvorgänge; diese waren in unseren Fällen aber gering, kaum festlegbar und sicher zeitlich beschränkt.

Seborrhoische Warzen bleiben im Gegensatz zu senilen Keratomen unter der Vitamin-A-Therapie völlig unbeeinflußt. Über das eventuelle Ansprechen des **Cornu cutaneum** ist uns eine Aussage mangels genügender Fallzahl nicht möglich.

Bei der **Rosazea** zeigt zwar ein Teil der Patienten unter der reinen Vitamin-A-Behandlung eine Besserung, die aber zahlen- und gradmäßig hinter der im allgemeinen mit Percorten erreichbaren zurücksteht. Wir sehen Vitamin A daher nur in den

Fällen angezeigt, bei denen sich das Percorten als gegenindiziert (Blutdruckerhöhung) verbietet oder wo es erfolglos blieb.

Bei **palmaren und plantaren Hyperkeratosen** als Begleiterscheinungen eines Ekzems oder einer Mykose stellt die Vitamin-A-Therapie eine wertvolle Unterstützung der weiter notwendigen antiekzematösen bzw. antimykotischen Behandlung dar, durch die sich in vielen Fällen die Abheilung beschleunigen und ein Rezidiv verhüten läßt. So war z. B. bei einer exzessiv hyperkeratotischen Epidermophytie erst durch zusätzliche Vitamin-A-Gaben Erscheinungs- und Pilzfreiheit erreichbar. Unsere beiden Patienten mit einem Keratoma palm. et plant. hereditarium sprachen dagegen auf die Behandlung nicht an. Es mag aber bei solchen Formen eine besonders lange Behandlungs- und Beobachtungszeit erforderlich sein, so zeigten nämlich ähnliche, aber wenig ausgeprägte und daher nicht sicher in die hereditäre Form einzuordnende Keratosen einen ganz außergewöhnlich spät und langsam einsetzenden Therapieeffekt.

Die **Keratosis suprafollicularis** spricht in anscheinend allen Fällen auf die Behandlung günstig an. Auffallenderweise waren dagegen die follikulären Hyperkeratosen, die wir bei unseren Ichthyosispatienten sahen, weniger beeinflußbar.

Weder die **Seborrhoea** sicca noch die S. oleosa zeigte unter Vitamin A eine Befundänderung.

Bei der Behandlung der **Neurodermitis** kann es zu einem Geschmeidigerwerden der häufig trocken-spröden Haut kommen. Die ekzematösen Veränderungen werden offenbar nicht direkt sondern allenfalls indirekt durch Besserung der Trockenheit der Haut beeinflußt. Da verhältnismäßig häufig mit den von uns mehrfach beobachteten, sicher therapiebedingten Nebenwirkungen im Sinne eines „seborrhoischen Ekzems" gerechnet werden muß, stehen wir der Vitamin-A-Behandlung der Neurodermitis zurückhaltend gegenüber und beschränken sie z. Z. auf die Versager der von uns bevorzugten kontinuierlichen, hochdosierten Vitamin-D-Therapie, und haben vereinzelt Erfolge gesehen. DK 616.5 : 612.392.01 A

Summary: The effect of highly dosed vitamin A therapy was examined in an extensive group of patients suffering from various skin diseases. The test group consisted of 229 patients and their skin diseases were acne vulgaris, rosacea, psoriasis vulgaris, lichen planus, neurodermatitis, keratoma senile, ichthyosis vulgaris, and other idiopathic and symptomatic keratoses. The therapy covered a period of at least four months in most cases even longer, and consisted of high daily doses of vitamin A in the form of an aquous solution of a vitamin A palmitinic acid ester (100 000—300 000 I. U. daily as therapeutic dose 50 000—100 000 I. U. as maintenance dosis). Slight and moderately severe cases of acne vulgaris (forms with formation of abscesses underwent combined treatment) resulted in good success in almost every case. In the majority of the cases the improvement led to complete disappearance of the symptoms. However, in the cases of ichthyosis vulgaris and also of ichthyosis congenita and Darier's disease the improvement reached only a certain degree, which was evident but could not be influenced anymore by increasing the vitamin A dosis. Rosacea showed a clear-cut improvement which, however, did not reach the fine results of the desoxy-corticosteron therapy as preferred by the authors. In about half of the cases of keratoma senilia retrogression could be noted, whereas, this was not so evident in cases of basalioma. Seborrhoic warts showed no response.

Keratosis suprafollicularis and hyperkeratose of the palms of the hands and foot soles, partly due to fungus, showed good success. No response was noted in 2 patients with keratoma palmare et plantare hereditarium.

Dry skins (senile skin, sebostasis) became softer, sleeker, and lost the tendency to formation of hyperkeratoses. The significance of this fact for the prophylaxis of cancer of the skin is pointed out.

Success in several cases of senile pruritus and in cases of mostly uninfluenced neurodermatitis may be due to the changed nature of the skin.

No improvements were noted in cases of lichen planus, psoriasis vulgaris, seborrhoea oleosa et sicca, including concomitant alopecia and alopecia areata.

Undesired side-effects were seldom observed. Serious side-effects never occurred.

The appearance of "seborrhoic eczema" during therapy, which apparently occurred preferably in patients suffering from neurodermatitis, is referred to.

Résumé: On a administré de la vitamine A à haute dose, pendant au moins quatre mois et généralement plus longtemps (100 000 bis 300 000 U.I. comme dose thérapeutique et 50 000—100 000 U.I. comme dose d'entretien) à 229 personnes sous forme d'un ester de l'acide palmitique. Il s'agissait de personnes atteintes de maladies cutanées: acné vulgaire, acné rosacée, psoriasis vulgaire, lichen plan, eczéma constitutionnel, kératose sénile, ichtyose vulgaire et d'autres hyperkératoses idiopathiques et symptomatiques; en tout 249 affections dermatologiques ont été traitées. On n'a pratiquement pas eu d'échecs dans toutes les formes légères et moyennes d'acné vulgaire (les formes abcédées ont été traitées d'une façon combinée) et dans la plupart des cas on a même obtenu une guérison complète. Dans l'ichtyose vulgaire, l'ichtyose congénitale et la maladie de Darier l'amélioration n'était que relative et il restait encore des altérations cutanées nettes qui ne se laissaient pas influencer par de plus fortes doses de vitamine A.

L'amélioration était nette dans l'acné rosacée mais elle n'atteignait pas les résultats obtenus par la désoxycorticostérone que nous préférons.

A peu près la moitié des cas de kératose sénile ont régressé alors que l'influence sur les épithéliomas basocellulaires est incertaine. Les verrues séniles ne se laissent pas influencer.

Les résultats ont été bons dans les kératoses folliculaires et les hyperkératoses palmaires et plantaires d'origines diverses, même mycotiques. 2 cas de kératose palmaire et plantaire n'ont pas été influencés.

Les peaux sèches (peau sénile, sébostase, xérose) deviennent plus souples et plus lisses et ont moins de tendance à faire des hyperkératoses. Il se peut que la vitamine A soit utile dans la prophylaxie des épithéliomas cutanés.

On a parfois de bons résultats dans les prurits sénils et les eczémas constitutionnels qui ne se laissent sinon que faiblement influencer.

La vitamine A est sans action sur le lichen plan, le psoriasis vulgaire, la séborrhée huileuse, le pityriasis simplex, les alopécies vulgaires et la pelade.

On n'a observé que rarement des phénomènes accessoires désagréables et ils n'ont jamais été graves.

On attire l'attention sur l'apparition d'eczéma séborrhéique durant le traitement surtout chez les malades souffrant d'une diathèse exsudative.

Anschr. d. Verff.: Marburg (Lahn), Univ.-Hautklinik, Pilgrimstein 2a.

Aus der II. Medizinischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbek (Chefarzt: Prof. Dr. *F. Bertram*)

Schwere hypoglykämische Reaktionen im Verlauf der peroralen Diabetesbehandlung mit N_1-sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid (BZ 55)

von Drr. med. *Elinor Bendfeldt* und *Hellmut Otto*

Zusammenfassung: Auch nach Verabfolgung von N_1-sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid (BZ 55, Nadisan, Invenol) werden in seltenen Fällen schwere, mit Bewußtlosigkeit einhergehende hypoglykämische Zustände beobachtet. Die Symptomatologie dieser Reaktionen ähnelt der des hypoglykämischen Schocks nach D e p o t -Insulin. Der Verlauf ist schleichend und protrahiert. Zentralnervöse Erscheinungen stehen im Vordergrund des klinischen Bildes. Sie lassen sich durch intravenöse Traubenzuckerinjektionen in kurzer Zeit beheben. Im weiteren Verlauf können Rückfälle auftreten, wenn nicht unter ständiger Kontrolle des Blutzuckers laufend zusätzlich Traubenzucker oral zugeführt wird. In den beiden mitgeteilten Fällen bestand neben dem Diabetes eine schwere Allgemeinerkrankung mit präurämischen Symptomen.

In den bislang vorliegenden klinischen Berichten über die perorale Diabetesbehandlung wird mehrfach hervorgehoben, daß es bei Anwendung des N_1-sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid („BZ 55", „Nadisan", „Invenol") praktisch niemals zu schwereren hypoglykämischen Reaktionen kommt (B e r t r a m, B e n d f e l d t und O t t o [1955, 1956], B r o g l i e und Mitarbeiter, B o u l i n, C o n s t a m, J a c o b i und K a m m r a t h, K ü h n l e i n, M a s s o b r i o und B o g l i o n e). Die antidiabetische Wirkung der Substanz wird mit sinkendem Blutzuckerniveau deutlich geringer und scheint sich im allgemeinen bei physiologischen Werten zu erschöpfen. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern beobachteten wir im ersten Jahr der klinischen Erprobung ausgeprägte Hypoglykämien nur bei einigen Patienten, die Sulfonylharnstoffe u n d Insulin gleichzeitig erhielten. Bei ausschließlich peroraler Medikation fanden wir gelegentlich leichte, schleichende **Hypoglykämien**, die weder klinisch noch blutchemisch ausgeprägt waren. Dabei klagten die Patienten durchweg frühmorgens über unbestimmte Beschwerden (Kopfdruck, Benommenheit, Unlustgefühl), die sich nach dem Frühstück besserten. Die Nüchternblutzuckerwerte bewegten sich zwischen 80 und 110 mg%.

In den letzten Wochen gelangten an unserer Klinik erstmals zwei schwere, mit Bewußtlosigkeit einhergehende Hypoglykämien nach BZ 55 zur Beobachtung, die im folgenden kurz kasuistisch dargestellt werden.

Kasuistik

F a l l 1: K. P., 59j. Frau, 15408/55 (287). Adipöse Patientin mit diabetischem Spätsyndrom. Seit 1937 zuckerkrank und auf Insulin eingestellt, zuletzt 20 E Depot-Insulin. Komplikationslose Umstellung auf BZ 55 im Dezember 1955. Dauerbehandlung mit 1 g pro Tag.

Februar 1956 erneute Klinikaufnahme wegen diabetischer Spätkomplikationen: fixierter Hypertonus mit feuchter Herzinsuffizienz; diabetische Nephropathie mit konstanter Albuminurie, Erythrurie und Präurämie (Reststickstoff um 60 mg%); proliferative Retinopathie mit erheblicher Beeinträchtigung des Sehvermögens.

BZ 55 wird versuchsweise abgesetzt. Nach 4 Wochen allmähliche Verschlechterung der Stoffwechsellage, so daß erneute perorale Medikation erforderlich wird.

Die letzten Nüchternblutzucker vor Wiederbeginn der Behandlung liegen zwischen 230 und 310 mg%, das abendliche Blutzuckerniveau um 350 mg%. Daraufhin wird BZ 55 in üblicher Dosierung (5—4—3—2—2... Tabletten pro Tag) verabfolgt. Die Patientin erhält dabei eine Diät mit 200 g Kohlenhydraten. Am 10. Behandlungstag beträgt der Nüchternblutzucker 105 mg%. Nachmittags wird sie verwirrt, bleibt zunächst aber ansprechbar. Sie ist unfähig, Gegenstände zu greifen oder zu halten. Allmählich entwickeln sich deutliche Somnolenz und eine leichte rechtsseitige Fazialisparese. Babinski beidseitig angedeutet positiv; im übrigen keine Reflexänderungen; kein Schwitzen. Am Abend ist die Patientin praktisch nicht mehr ansprechbar. Das klinische Bild entspricht einem apoplektiformen Geschehen. Die abendliche Blutzuckerbestimmung deckt jedoch mit einem Wert von 35 mg% die hypoglykämische Ätiologie des Zustandes auf. Nach intravenöser Injektion von 40 g Traubenzucker (in 50%iger Lösung) schwindet die Bewußtseinstrübung in wenigen Minuten. Die Patientin wird wieder voll ansprechbar, neurologische Ausfälle bleiben nicht zurück. Der weitere Verlauf ist unkompliziert, klinische Zeichen eines Hypoglykämierezidivs treten nicht auf. Die protrahierte blutzuckersenkende Wirkung des BZ 55 wird aber im Blutzuckerprofil des nächsten Tages deutlich: trotz üblicher Kohlenhydratzufuhr liegen die Werte mit 65 mg% um 8 Uhr, 60 mg% um 11 Uhr, 120 mg% um 14 Uhr, 115 mg% um 17 Uhr und 150 mg% um 20 Uhr noch 27 Stunden nach der letzten Tablettengabe an der Grenze der Hypoglykämie.

Am gleichen Tag weisen der Reststickstoff (59 mg%), die Albuminurie (10‰ Esbach) und der Blutdruck (220/120 mm Hg) im Vergleich zu den Vorbefunden keine nennenswerten Veränderungen auf.

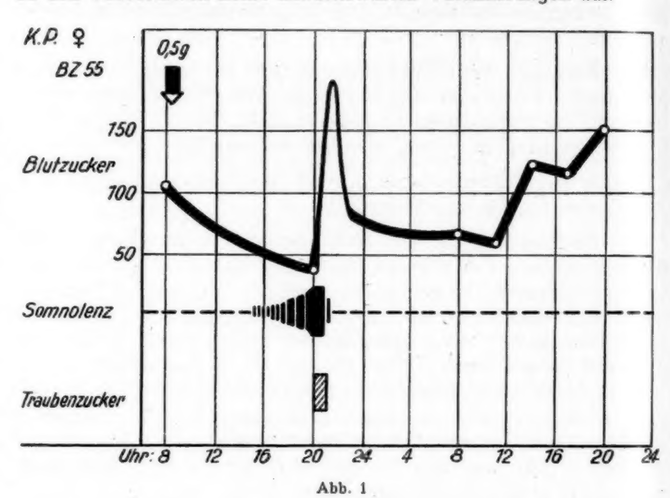


Abb. 1

Der klinische Ablauf ist in Abb. 1 zusammengefaßt.

(Die kräftig ausgezogene Linie entspricht dem Blutzuckerverlauf, deren schwach gezeichnete Anteile den flüchtigeren Hyperglykämien nach Traubenzuckerinjektion. Unter der Blutzuckerkurve ist das Ausmaß der hypoglykämischen Bewußtseinstrübung graphisch dargestellt, die Stärke der senkrechten Balken entspricht der Intensität der Somnolenz. Darunter finden sich die therapeutischen Glukosegaben verzeichnet: Schraffiert = intravenös, weiß = oral.)

F a l l 2: M. B., 70j. Frau, 14955/55 (530). Mäßig adipöse Patientin mit hochgradiger allgemeiner Atherosklerose. Klinikaufnahme im Februar 1956 wegen sklerotischer Gangrän am rechten Fuß. Diabetes mellitus bislang nicht bekannt. Fundus: sklerotische Veränderungen; kein Anhalt für diabetische Retinopathie. Im weiteren Verlauf führen multiple Infarzierungen der Lunge, des Mesenteriums, der Abdominalorgane und der Extremitäten schließlich zum Exitus letalis. Autoptisch finden sich das Pankreas unauffällig, die Nieren arteriosklerotisch geschrumpft. Histologie der Nieren: fibrinoide Schlingennekrosen an zahlreichen Glomerula, unregelmäßige Hyalinose der Arteriolen, keine diabetische Glomerulosklerose (Prosektor: Dr. S e l b e r g).

Der Diabetes wird während des klinischen Aufenthaltes erstmalig erkannt. Das Blutzucker-Tagesprofil liegt zwischen 177 und 242 mg%. Daraufhin wird BZ 55 in üblicher Dosierung (5—4—3—2—2... Tabletten pro Tag) verabfolgt. Am 3. Behandlungstag ist der Nüchternblutzucker auf 90 mg% abgesunken. Am gleichen Vormittag wird die Patientin, die zwar schwer krank, aber bis dahin voll ansprechbar war, auffallend schläfrig, erholt sich aber nach einer intravenösen Injektion (Euphyllin-Strophanthin-Laevulose) und dem Mittagessen. Im Laufe des Nachmittags tritt erneut Somnolenz, Verwirrtheit und schließlich volle Bewußtlosigkeit mit schnarchender Atmung auf. Neurologischer Status bis auf beidseitig angedeutet positiven Babinski unauffällig; partiell feuchte Haut, kein Schweißausbruch. In der Annahme eines apoplektischen Insultes werden vom diensthabenden Arzt Euphyllin und 10 g Glukose (in 50%iger Lösung) gespritzt, wonach sich das Bewußtsein etwas aufhellt. Die Bestimmung des vorher entnommenen Blutzuckers sichert dann mit einem Wert von 70 mg% die Diagnose einer hypoglykämischen Reaktion. Nach Injektion wei-

terer 25 g Traubenzucker ist die Patientin wieder voll ansprechbar; neurologische Ausfälle bleiben nicht zurück. 5 Stunden später wird die Patientin erneut verwirrt und somnolent, nach einer weiteren halben Stunde ist sie abermals bewußtlos und bietet annähernd das gleiche klinische Bild wie am Abend. Hals und Stirn sind feucht. Blutzucker: 60 mg%. 25 g Traubenzucker i.v. beseitigen den Zustand in wenigen Minuten. Im weiteren Verlauf der Nacht wird bis morgens stündlich peroral 15 g Traubenzucker verabfolgt. Trotzdem liegt der Blutzuckerspiegel um 8 Uhr mit 90 mg% noch an der Grenze der Hypoglykämie. Frau B. nimmt bei gutem Wohlbefinden Frühstück und Mittagessen ein und erhält am Vormittag außerdem Euphyllin und (2 g) Glukose injiziert. BZ 55 ist seit Beginn der hypoglykämischen Erscheinungen abgesetzt. Gegen 13 Uhr wird die Patientin wiederum psychisch auffällig. Sie stöhnt vor sich hin und ist deutlich somnolent, eine Verständigung mit ihr ist nicht möglich. Blutzucker: 135 mg%. Nach Injektion von 25 g Glukose kommt sie auch dieses Mal sofort wieder zu sich und gibt spontan an, vorher ihre Umgebung nur verschwommen gesehen und das Gespräch am Krankenbett „wie aus der Ferne" vernommen zu haben. Es sei ihr nicht möglich gewesen, zu sprechen.

Der weitere Verlauf bietet, nachdem bis in die Nacht hinein erneut stündlich peroral Glukose verabfolgt wird, keine Besonderheiten. Das Tagesprofil des Blutzuckers weist am nächsten Tag Werte zwischen 164 und 282 mg% auf.

Zur Zeit der Hypoglykämie entsprechen der Reststickstoff mit 60 mg% und der Blutdruck mit 180/110 mg Hg annähernd den Vorwerten. Eiweißproben im Harn negativ. Die Diät enthält am Tag der Reaktion, wie vorher, 200 g Kohlenhydrate.

Der klinische Verlauf ist in Abb. 2 wiedergegeben.

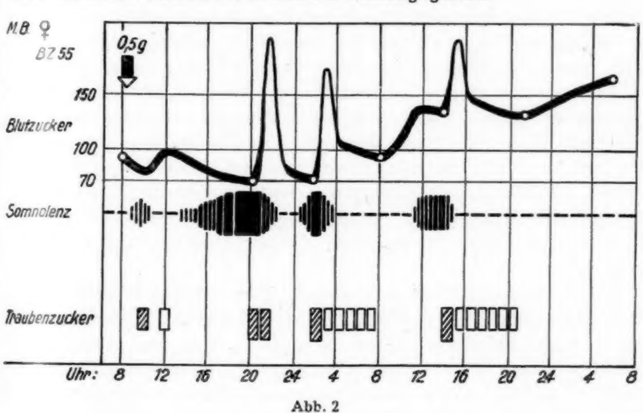


Abb. 2

Diskussion

Die beiden mitgeteilten Beobachtungen weisen nachdrücklich darauf hin, daß auch bei Anwendung der neuen peroralen Antidiabetika schwere hypoglykämische Reaktionen auftreten können. Das klinische Bild dieser Zustände hat mit dem hypoglykämischen Schock nach Alt-Insulin wenig Ähnlichkeit. Die wesentlichen Symptome des Insulinschocks bei Diabetikern — Heißhunger, Augenflimmern, Zittern, Schweißausbruch — sind kaum oder gar nicht nachweisbar. Statt dessen stehen zentralnervöse Erscheinungen ganz im Vordergrund, die zunächst eher auf einen apoplektiformen Prozeß als auf eine hypoglykämische Reaktion verdächtig sind. Es besteht also eine enge Verwandtschaft zur Symptomatologie des hypoglykämischen Schocks nach Depot-Insulinen, der sich bekanntlich ebenfalls häufig in Form von apoplektiformen oder psychotischen Krankheitsbildern äußert. Beiden Hypoglykämieformen — nach BZ 55 und nach Verzögerungsinsulinen — ist auch der schleichend-protrahierte Verlauf gemeinsam, der sich zwanglos aus der langanhaltenden, nur langsam abklingenden Wirkung der Medikamente erklärt. Dementsprechend bleiben die Patienten auch nach Beseitigung der klinischen Symptome (durch intravenöse Zufuhr größerer Mengen Traubenzucker) noch für längere Zeit hypoglykämiegefährdet. Es empfiehlt sich deswegen noch über etliche Stunden die kontinuierliche Verabfolgung von Traubenzucker in Form von gesüßtem Tee, Fruchtsäften oder Haferschleim. Ständige Beobachtung der Patienten und laufende Blutzuckerkontrollen sind notwendig.

Unsere Fälle entsprechen offenbar den schweren Reaktionen, die vor einigen Jahren bei der Erprobung der Sulfonamidwirkung des BZ 55 an Stoffwechselgesunden auftraten (Broglie, Jacobi u. a.).

Ursache der Hypoglykämien

Die Frage, warum unter der großen Zahl (740) der bislang von uns mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker gerade diese beiden Patienten schwer hypoglykämisch reagierten, läßt sich kaum beantworten. In beiden Fällen handelte es sich um einen „leichten" Diabetes insofern, als die Stoffwechsellage keine stärkere Labilität aufwies und unschwer einreguliert werden konnte. Beide Patientinnen waren, abgesehen von der Dekompensation des Diabetes, anderweitig schwerst erkrankt. Hinsichtlich der Vorbehandlung und der Krankheitsdauer wiesen die Fälle keine Gemeinsamkeit auf.

In einem der beiden mitgeteilten Fälle dürfte die lange Dauer der Zuckerkrankheit von Bedeutung sein. Es ist bekannt, daß Diabetiker mit ausgeprägten Spätkomplikationen zu starken Blutzuckerschwankungen neigen und bereits aus geringfügigem Anlaß in schwere hypoglykämische Reaktionen geraten können (Kuntze). Bei der anderen Patientin bestand der Diabetes erst kurze Zeit. Es mag offen bleiben, ob die schwere generalisierte Gefäßerkrankung hier, insbesondere an den Nieren, zu Organveränderungen geführt hatte, die in ihrer Auswirkung auf den Stoffwechsel denen des diabetischen Spätsyndroms entsprachen.

In beiden Fällen bestand zu Beginn der hypoglykämischen Reaktion eine Präurämie mit Reststickstoffwerten um 60 mg%. Es erhob sich damit die Frage, ob der zugrundeliegende Nierenschaden zu einer Hemmung der BZ-55-Harnausscheidung und die dadurch hervorgerufene Kumulation des BZ 55 im Blut zu den schweren Reaktionen geführt haben konnte. Diese Möglichkeit ließ sich in einem der beiden Fälle (M.B.) durch Sulfonamidbestimmungen im Blut und Harn sicher ausschließen. Der Serumspiegel lag 24 Stunden nach Beginn des hypoglykämischen Zustandes mit 10,7 mg% (davon 10,2 mg% frei, 0,5 mg% azetyliert) im gewohnten Bereich; die Harnausscheidung war am Tage des Schocks mit 210 mg (42,0 mg% Gesamtsulfonamide, davon 28,1 mg% frei, 13,9 mg% azetyliert in 500 ccm Gesamtharn) gegenüber der Sulfonamidausscheidung nierengesunder Patienten nach gleicher Dosierung nicht wesentlich vermindert.

DK 616.379 - 008.64 - 085.747 - 015.17

Schrifttum: Bertram, F., Bendfeldt, E., Otto, H.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1455—1460; Germ. med. J., 1 (1956), S. 8—12. — Bertram, F., Bendfeldt, E., Otto, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 274—278. — Bertram, F., Bendfeldt, E., Otto, H.: Clin. terap., Roma, im Druck. — Boulin, R.: Presse méd., 64 (1956), S. 643. — Broglie, M., Voss, G., Berg, E.-G., Rühling, O.: Medizinische (1956), 17, S. 656—659. — Constam, G. R., Bonhôte, D., Fellmann, H., Heller, A., Labhart, A., Spühler, O., Wenger, V.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 699—705. — Jacobi, J., Kammrath, M.: Ärztl. Wschr. (1956), 11, S. 301. — Kühnlein, E.: Landarzt, 32 (1956), S. 154—156. — Kuntze, J.: Therap. Gegenw., 94 (1955), S. 51—52. — Massobrio, E., Boglione, G.: Minerva med., 47 (1956), S. 9.

Summary: In rare cases severe conditions of hypoglycaemia with concomitant loss of consciousness were also observed after administration of N_3-sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamid (BZ 55, nadisan, invenol). The symptomatology of these reactions is similar to that of the hypoglycaemia shock following administration of depot-insulin. The course of the condition is lingering and protracted. Central nervous manifestations are in the foreground of the clinical picture and can in a short time be overcome by intravenous administration of glucose. Relapses may occur during the further course unless additional doses of glucose are orally administered under regular check of blood sugar.

Résumé: On a observé dans de rares cas, aussi après administration du N_3-sulfanilyl-N_2-n-butylcarbamide (BZ 55, nadisan, invénol) des crises hypoglycémiques graves accompagnées de perte de conscience. La symptomatologie de cette réaction ressemble au choc hypoglycémique causé par l'insuline retard. Les débuts sont insidieux et l'évolution traînante. Ce sont surtout les phénomènes nerveux d'origine centrale qui sont à l'avant-plan; ils disparaissent en peu de temps après des injections intraveineuses de glucose. On peut voir survenir des rechutes dans l'évolution subséquente quand on ne fait pas de dosages répétés du glucose dans le sang et qu'on ne donne pas continuellement du glucose en supplément par la bouche.

Anschr. d. Verff.: Hamburg 33, Allg. Krankenhaus Barmbek, Rübenkamp 148.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med., Dr. med. h. c., Dr. med. h. c., Dr. rer. nat. h. c. *M. Bürger*)

Kritische Stellungnahme zur Behandlung der Fettsucht mit Preludin

von Dr. med. *W. Ries*

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit wird über die Behandlungsergebnisse mit Preludin bei 50 Fettsüchtigen berichtet. Die Ergebnisse werden unter besonderer Berücksichtigung von Fettsuchtsform und Alter besprochen. Es kann gezeigt werden, daß nach Preludinbehandlung bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme eine meßbare Steigerung der Leistungsfähigkeit eintritt. Die Wirkungsweise des Mittels wird diskutiert.

1. Einleitung

Das **Problem der Fettsucht** ist ebenso wie das einer befriedigenden Therapie des Leidens nach wie vor ungelöst. Wir haben bereits an anderer Stelle ausgeführt, daß wir den Standpunkt zahlreicher moderner Autoren, nach dem Fettsucht mit Freßsucht gleichzusetzen wäre, nicht zu teilen vermögen. Derartige vereinfachende Erklärungen treffen sicher nicht — zumindest aber nicht in allen Fällen — den Kern des Problems. Es ist richtig, daß bei der Fettsucht die Einnahmen des Körpers größer sind als die Ausgaben. „Nihil fit ex nihilo." Aber diese Feststellung bringt uns dem „Warum" nicht näher. Nach Bürger liegt die letzte Ursache der Fettsuchtsentstehung in einer **hormonalen Dysorexie.** Darunter versteht man eine durch endokrine Fehlsteuerungen ausgelöste Störung des eutrophischen Regulationszentrums mit Vermehrung des Appetits und somit der Nahrungszufuhr. Fettsucht ist demnach nicht Ausdruck einer Charakterschwäche, sondern die Folge schwerwiegender organischer Dysregulationen, die sich vorwiegend im Endokrinium abspielen. Das Vorkommen anderer Entstehungsursachen wird ebenso wie das Auftreten echter Mastfettsuchtsformen natürlich nicht bestritten. Beispiele für hormonal bedingte Fettsuchtsformen sind allgemein bekannt, es sei nur an die Insulome, die Pubertätsfettsuchtsformen, die klimakterische Adipositas und an die Kastrationsfettsucht erinnert. Eindrucksvoll begegnen uns endokrine Fettsuchtsformen in den nicht so seltenen Fällen einer postpartualen Gewichtszunahme. Die Theorien der Fettsuchtsgenese sind heute immer noch stark umstritten, besonders die Ansichten von der hormonellen Natur des Leidens. Dies hat seine Ursache darin, daß man mit der Hormonsubstitution die ursprünglich erhofften Erfolge nicht regelmäßig herbeiführen kann. Neben deutlichen Erfolgen lassen sich restlose Versager beobachten. Wir glauben nicht, daß derartige Fehlschläge grundsätzlich die Hormontherapie der Fettsucht in geeigneten Fällen desillusionieren. Unsere Kenntnisse von den hormonellen Vorgängen sind aber noch zu unvollkommen, als daß wir bereits optimale Behandlungsergebnisse erwarten könnten. Wissen wir doch häufig nicht einmal, ob es sich bei den endokrinen Entgleisungen um eine Hyper- oder eine Hypofunktion der betreffenden Drüsen handelt. Es ist jedoch zu hoffen, daß mit einer Verbesserung unserer Kenntnisse von den endokrinen Korrelationsstörungen auch die Behandlung der Fettsucht in ein neues Stadium tritt.

Vorläufig sind wir auf symptomatische Mittel angewiesen. Sicher steht nach wie vor im Mittelpunkt jeder Fettsuchtsbehandlung eine zweckmäßige **diätetische Einstellung.** Eine solche Diät muß zwei Gesichtspunkten Rechnung tragen: sie muß sowohl unterkalorisch als auch sättigend sein. Am sichersten läßt sich eine Entfettungskur mit entscheidender Beschränkung der Nahrungszufuhr natürlich stationär durchführen. Leider stehen einer Krankenhausbehandlung der Fettsucht manche Bedenken entgegen. Auf der einen Seite fühlen sich die Patienten häufig nicht so krank, daß sie sich ohne weiteres zu einer Krankenhausaufnahme überreden lassen. In vielen Fällen gestatten berufliche Verpflichtungen keine längere Unterbrechung der Arbeitsfähigkeit. Zum anderen ist die Bettenlage in den meisten Kliniken und Krankenhäusern so angespannt, daß die Unterbringung der immer zahlreicher werdenden Adipösen zugunsten lebensbedrohlich Erkrankter zurückgestellt werden muß. Wir sind deshalb auf die ambulante Betreuung angewiesen. Wer sich mit der ambulanten Behandlung der Fettsucht lange befaßt hat, kennt die nahezu unüberwindlichen Schwierigkeiten bei der Durchführung einer erfolgreichen Diätkur. Die den Patienten ausgehändigten Diätvorschriften sind in den meisten Fällen ein wertloses Stück Papier, denn ihre Einhaltung erfordert ein für den Durchschnittspatienten nahezu unmenschliches Maß an Selbstüberwindung, ganz abgesehen davon, daß bei angestrengter Arbeit die Befolgung der geforderten Beschränkungen zugegebenermaßen oft unmöglich ist. Auch die Durchführung von physiko-mechanischen Maßnahmen ist häufig illusorisch, denn ihre Erfolglosigkeit bei der Behandlung einer voll entwickelten Fettsucht ist nur zu gut bekannt. Wir sehen den Wert solcher Maßnahmen vorwiegend in der Prophylaxe, das heißt in einer Verhinderung weiterer Gewichtszunahme.

Das Problem in der ambulanten Fettsuchtbehandlung besteht also darin, die krankhaft gesteigerte **Eßlust zu bremsen.** Man hat deshalb nach Mitteln und Wegen gesucht, den Appetit zu „verderben". Es wird beschrieben, daß man früher durch die Verabreichung von indischem Tang eine vermehrte Quellung im gastrointestinalen Traktus ausgelöst hat und auf solche Weise das gewünscht hohe Sättigungsgefühl zustande brachte. Einen zweifelhaften Fortschritt stellte die Einführung der Weckamine in die Behandlung der Fettsucht dar. Besondere Verwendung fanden das Benzedrin und das methylierte Benzedrin, das bekannte Weckmittel Pervitin (Fellinger und Lachnit; Harris und Mitarbeiter; Jores und Mitarbeiter). Die genannten Mittel sind zwar unbestreitbar wirksam, aber im Hinblick auf die Suchtgefahr nicht ohne Bedenken anzuwenden. So entstand der Wunsch nach ungefährlicheren Mitteln mit appetithemmender Wirkung. Es wurden deshalb von verschiedenen Seiten neuartige Appetitzügler entwickelt, die den Anforderungen einer ambulanten Fettsuchtbehandlung entgegenkommen.

In der vorliegenden Arbeit soll über unsere Ergebnisse bei der ambulanten Behandlung der Fettsucht mit **Preludin** berichtet werden. Bei diesem Stoff handelt es sich um einen Oxacin-Abkömmling der Formel: 2-Phenyl-3-Methyl-Tetrahydro-1,4-Oxazinhydrochlorid[1]). Die pharmakologische Wirksamkeit des Präparates besteht in einer Steigerung der Lebhaftigkeit, der körperlichen Aktivität, der Konzentrationsfähigkeit (Lienert; Pflanz; Spiegelberg; Spitzbarth, Gersmeyer und Bauer; Thomä und Wick; Wendt und Caspar) und in einer Appetitminderung. Zahlreiche Autoren berichteten übereinstimmend von günstigen Erfahrungen bei der Fettsuchtbehandlung (Berneike; Bleckmann und Salus; Böhm; Brüls; Buchmann; Degener; Hanke; Hennemann; Hermann; Höcht; Holle und Klinkenberg; Joerg; Kaindl; König; Lachnit und Höfer; Mertens; Pulch; Rostalski; Scheffler). Wir haben uns besonders für die Frage interessiert, in welcher Weise die Fettsuchtsformen hinsichtlich ihrer Genese, ihres Alters und ihres Ausgangsgewichtes auf das Mittel reagieren und weiterhin dafür, ob durch Preludin Änderungen der arbeitsökonomischen Verhältnisse bei der Fettsucht zu erreichen sind.

2. Behandlungsergebnisse

a) Methodisches Vorgehen

Unsere bisher zu beurteilenden Ergebnisse erstrecken sich auf 50 Patienten, 45 Frauen und 5 Männer. Zur Behandlung gelangten nur Adipöse mit einem Übergewicht von mindestens 10 kg über den altersgemäßen **Broca-Index.** Die Altersabhängigkeit dieses Index, der bekanntlich besagt, daß das Körpergewicht des Menschen seine Größe in Zentimeter minus 100 betragen solle, wurde von Grauhan und neuerdings von uns an 10 000 Personen festgelegt.

[1]) Für die Überlassung des Präparates zur Durchführung der Untersuchungen bin ich der Fa. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, zu besonderem Dank verpflichtet.

Auf das Problem der **Fettsuchteinteilung** kann im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Wir bevorzugen entsprechend unserer Ansicht von einer hormonalen Triebstörung als Ursache der Fettsucht natürlich die Herausarbeitung endokriner Gesichtspunkte. Sicher bestehen zwischen den verschiedenen Fettsuchtformen fließende und häufig nicht zu trennende Übergänge. Trotz der skizzierten Schwierigkeiten haben wir bei den zur Diskussion stehenden 50 Patienten eine Einteilung gewagt. Es wurden folgende Formen behandelt:

Fettsuchtsform	Fallzahl
Pubertätsformen	9
Thyreogene Formen	1
Cushing-Syndrom	9
Postpartuale Formen	11
Ovarielle Formen	1
Klimakterische Formen	12
Postoperative Formen	3
Zerebrale Formen	2
Lipodystrophia progressiva	2

Als Idealdauer einer ambulanten Preludinkur sehen wir 10 Wochen an. Leider ließ sich aus verschiedenen Gründen dieses Ziel nicht immer erreichen. Die **Länge der Kuren** betrug in unseren Fällen:

Dauer	Fallzahl
5 Wochen	1
6 Wochen	11
7 Wochen	1
8 Wochen	8
9 Wochen	9
10 Wochen	20

Die **Dosierung** betrug in allen Fällen in Anlehnung an die von der Firma herausgegebenen Vorschriften:

1. Woche: 1 Tablette früh nüchtern
ab 2. Woche: 1 Tablette früh nüchtern
1 Tablette 30 Minuten vor dem Mittagessen

Eine Diätvorschrift wurde nicht erteilt.

Für die Erfolgsbeurteilung haben wir Anhaltspunkte ausgearbeitet, die in folgender Tabelle niedergelegt sind:

Tab. 1: **Richtlinien zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse mit Preludin**

Gewichtsverlust in kg/Woche	Beurteilung
unter 0,2	erfolglos
bis 0,3	schlecht
bis 0,5	befriedigend
bis 0,6	gut
über 0,6	sehr gut

b) Gesamtüberblick

In der Tabelle 2 sind die eigenen **Ergebnisse** in einer Gesamtübersicht dargestellt.

Tab. 2: **Gesamtübersicht über die Behandlungsergebnisse von Fettsüchtigen mit Preludin**

Behdl.-dauer in Wochen	Ge-schl.	Alter in Jahren	Form	Gew.-abnahme kg	Gew.-abnahme %	Beurteilung der Abnahme in kg
5	w.	48	Spät-Fröhlich	3,1	3,5	sehr gut
6	w.	48	Klimakt. Fettsucht	4,0	4,9	sehr gut
6	w.	24	Postpart. Fettsucht	3,1	4,0	gut
6	w.	35	Cushing-Syndrom	4,5	5,4	sehr gut
6	w.	44	Klimakt. Fettsucht	3,8	4,6	sehr gut
6	w.	52	Klimakt. Fettsucht	1,8	2,4	schlecht
6	w.	51	Klimakt. Fettsucht	4,2	4,5	sehr gut
6	w.	37	Spät-Fröhlich	5,4	7,2	sehr gut
6	w.	51	Klimakt. Fettsucht	4,1	4,5	sehr gut
6	w.	47	Spät-Fröhlich	2,1	2,2	befriedigend
6	w.	49	Klimakt. Fettsucht	5,7	6,9	sehr gut
6	w.	55	Klimakt. Fettsucht	3,0	3,8	befriedigend
7	w.	34	Cushing-Syndrom	3,2	3,2	befriedigend
8	w.	42	Präklim. Fettsucht	4,4	6,1	gut
8	w.	54	Klimakt. Fettsucht	+ 0,5	—	erfolglos
8	w.	15	M. Fröhlich	2,9	3,6	befriedigend
8	w.	33	Thyreog. Fettsucht	3,5	4,0	befriedigend
8	m.	27	Cushing-Syndrom	0,8	0,9	erfolglos
8	m.	31	Cushing-Syndrom	4,2	4,1	gut
8	w.	48	Klimakt. Fettsucht	7,6	8,4	sehr gut
8	w.	51	Klimakt. Fettsucht	0,3	0,3	erfolglos
9	w.	35	Postpart. Fettsucht	9,0	9,8	sehr gut
9	w.	19	Postpart. Fettsucht	2,0	2,2	schlecht
9	w.	27	Postpart. Fettsucht	6,5	7,4	sehr gut
9	w.	40	Postoperat. Fettsucht	4,7	6,0	gut
9	m.	24	Cushing-Syndrom	4,1	4,3	befriedigend
9	w.	18	M. Fröhlich	0,8	0,8	erfolglos
9	m.	19	Cushing-Syndrom	14,9	17,7	sehr gut
9	w.	34	Cushing-Syndrom	3,9	3,9	befriedigend
9	w.	36	Cushing-Syndrom	4,4	4,4	befriedigend
10	w.	40	Postpart. Fettsucht	3,1	3,2	befriedigend
10	w.	32	Spät-Fröhlich	5,6	6,2	gut
10	w.	26	Postpart. Fettsucht	3,8	4,2	befriedigend
10	w.	20	Postoperat. Fettsucht	8,8	10,8	sehr gut
10	m.	17	F. Fröhlich	+ 0,7	—	erfolglos
10	w.	28	Ovar. Fettsucht	2,0	2,3	schlecht
10	w.	14	M. Fröhlich	6,7	9,3	sehr gut
10	w.	29	Postpart. Fettsucht	6,0	8,0	gut
10	w.	34	Postpart. Fettsucht	12,5	16,4	sehr gut
10	w.	31	Postoperat. Fettsucht	3,7	4,8	befriedigend
10	w.	23	Postpart. Fettsucht	3,8	5,5	befriedigend
10	w.	28	Lipodystr. progr.	5,5	7,0	gut
10	w.	23	M. Fröhlich	4,0	4,7	befriedigend
10	w.	19	Postpart. Fettsucht	8,0	8,9	sehr gut
10	w.	42	Zerebr. Fettsucht	6,9	8,8	sehr gut
10	w.	24	Cushing-Syndrom	4,0	5,1	befriedigend
10	w.	24	Postpart. Fettsucht	2,0	3,0	schlecht
10	w.	59	Klimakt. Fettsucht	11,4	11,2	sehr gut
10	w.	43	Zerebr. Fettsucht	10,0	8,7	sehr gut
10	w.	27	Lipodystr. progr.	1,7	0,2	erfolglos

Fassen wir diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der aufgestellten Richtlinien zur Erfolgsbeurteilung zusammen, dann erhalten wir die in Tabelle 3 niedergelegten Zahlen.

Tab. 3: **Beurteilung der Behandlungsergebnisse mit Preludin**

Beurteilung	Gewichtsverlust in kg Fallzahl
erfolglos	6
schlecht	4
befriedigend	14
gut	7
sehr gut	19

Daraus ergibt sich, daß die Erfolge im wesentlichen den bisher bekannten Literaturangaben entsprechen.

c) Fettsuchtformen, Alter und Ausgangsgewicht in bezug auf die Preludinwirkung

Interessant ist für den Kliniker die Frage, welche Formen der Fettsucht besonders günstig auf das Präparat ansprechen.. Bei der Zusammenstellung in den folgenden Tabellen wird die absolute Gewichtsabnahme in Kilogramm als Maßstab herangezogen. Tabelle 4 vermittelt die Ergebnisse bei den verschiedenen Fettsuchtformen.

Tab. 4: **Die Preludinwirkung bei verschiedenen Fettsuchtformen**

Form	sehr gut	gut	befriedigend	schlecht	erfolglos
Pubertätsformen	3	1	3	—	2
Thyreogene Formen	—	—	1	—	—
Cushing-Syndrom	2	1	5	—	1
Postpartuale Formen	4	2	3	2	—
Ovarielle Formen	—	—	—	1	—
Klimakterische Formen	7	1	1	1	2
Postoperative Formen	1	1	1	—	—
Zerebrale Formen	2	—	—	—	—
Lipodystr. progressiva	—	1	—	—	1

Aus den Zahlen ergibt sich, daß sich Erfolg und Mißerfolg ziemlich gleichmäßig auf die meisten Formen erstrecken. Die Pubertätsformen reagierten bei uns unterschiedlich. Neben einigen schönen Erfolgen sahen wir auch glatte Versager. Auffallend ist jedoch die günstige Wirkung bei den klimakterischen Fettsüchtigen, bei denen wir einige eklatante Gewichtsverluste unter der Preludinbehandlung erlebten. Das bedeutet, daß man bei solchen Formen nicht vorzeitig resignieren soll, da man durch eine energische Behandlung offensichtlich auch bei lang bestehender Fettsucht einen Wandel schaffen kann, der sich auch auf andere Beschwerden günstig auswirkt.

Eine Aufgliederung der Patienten hinsichtlich ihres Alters führt zu entsprechenden Ergebnissen (Tabelle 5).

Tab. 5: **Die Preludinwirkung bei Fettsüchtigen in den verschiedenen Altersstufen**

Alter in Jahren	sehr gut	gut	befriedigend	schlecht	erfolglos
10—19	3	—	1	1	3
20—29	2	3	5	2	1
30—39	4	2	5	—	—
40—49	7	2	2	—	—
50—59	3	—	1	1	2

Im Alter von 40 bis 49 Jahren finden sich demnach wieder die eindrucksvollsten Ergebnisse.

Wir prüften weiterhin, welche Gewichtsgrößen auf das Präparat am besten ansprechen (siehe Tabelle 6).

Tab. 6: **Die Preludinwirkung bei Fettsüchtigen in bezug auf das Ausgangsgewicht**

Gewicht in kg	sehr gut	gut	befriedigend	schlecht	erfolglos
65,0— 69,9	—	—	—	2	—
70,0— 79,9	4	5	3	1	1
80,0— 89,9	9	—	3	1	1
90,0— 99,9	4	1	6	—	4
100,0—109,9	1	1	2	—	—
110,0—129,9	1	—	—	—	—

Bemerkenswert erscheint uns an dieser Tabelle, daß wir bei den gewichtsmäßig stärksten Formen mit Zahlen über 100 kg Ausgangsgewicht relativ günstige Erfahrungen machten. Dies ist ein deutlicher Hinweis dafür, daß jede, auch die extremste Form der Fettleibigkeit behandlungsfähig ist.

d) Wiederholungskuren — Dauerkuren

In 6 Fällen versuchten wir durch Wiederholungskuren den Effekt der ersten erfolgreichen Kur zu reproduzieren bzw. zu steigern. Wie aus der Übersicht in Tabelle 7 hervorgeht, ist dies nur in einem Falle gelungen.

Tab. 7: **Die Preludinwirkung bei Wiederholungskuren**

		Kurdauer in Wochen	Gewichtsabnahme in kg	Beurteilung
I.	1. Kur	9	9,0	sehr gut
	2. Kur	8	—	erfolglos
	3. Kur	8	—	erfolglos
II.	1. Kur	10	5,5	gut
	2. Kur	12	0,5	erfolglos
III.	1. Kur	9	6,5	sehr gut
	2. Kur	9	2,3	schlecht
	3. Kur	10	0,7	erfolglos
IV.	1. Kur	6	3,2	sehr gut
	2. Kur	9	2,2	schlecht
V.	1. Kur	10	8,8	sehr gut
	2. Kur	10	5,3	gut
VI.	1. Kur	10	4,0	befriedigend
	2. Kur	10	1,9	erfolglos

Eine endgültige Beurteilung dieses Vorganges ist in Anbetracht der wenigen Fälle noch nicht möglich. Von anderen Autoren liegen in dieser Hinsicht noch keine exakten Zusammenstellungen vor. Wir werden zu gegebener Zeit über unsere diesbezüglichen Erfahrungen ausführlich berichten.

Dagegen gelang es uns, in einem besonders gelagerten Fall durch eine unter strenger Kontrolle stehende Dauerkur einen anhaltenden Effekt hervorzurufen.

Es handelt sich um eine 33j. Frau mit dem extremen Ausgangsgewicht von 148 kg. Die Fettsucht war im Anschluß an eine Operation entstanden. Durch konsequente Verabreichung von Preludin über 24 Wochen gelang eine Gewichtsabnahme von 13,4 kg. Nach mehrwöchiger Unterbrechung haben wir die Kur fortgesetzt und jetzt nach weiteren 11 Wochen eine erneute Gewichtsabnahme von 6 kg erreichen können. Die Pat. verträgt das Mittel gut, so daß eine Fortsetzung dieser Behandlungsform geplant ist.

Bei einer weiteren 36j. Patientin, deren Ehe durch eine ständige Gewichtsvermehrung äußerst gefährdet war, haben wir ausnahmsweise eine höhere Dosierung vorgenommen. Die Patientin erhält von uns seit 16 Wochen 2mal zwei Tabletten Preludin. Sie hat in dieser Zeit 11,7 kg an Gewicht verloren und fühlt sich unter der Behandlung außerordentlich wohl. Wir sind der Ansicht, daß in besonders gelagerten Fällen eine solche Erhöhung der Dosis bei strenger ärztlicher Kontrolle durchaus vorgenommen werden kann.

e) Subjektive Zeichen der Preludinwirkung

Die Beurteilung subjektiver Erscheinungen und deren Beziehungen zu einem bestimmten Präparat ist naturgemäß schwer. Nahezu übereinstimmend wird jedoch von den Patienten angegeben, daß nach Preludin der Appetit deutlich zurückgeht. Hermann hat sich besonders mit der Frage befaßt, ob es sich dabei um eine Dämpfung des eigentlichen Hungergefühls oder um eine schnellere Erreichung der Sättigungsgrenze handelt. Er nimmt auf Grund seiner Beobachtungen an, daß durch Preludin in erster Linie das Sättigungsgefühl beeinflußt wird. Wir haben unsere Patienten ebenfalls in dieser Richtung exploriert, und es scheint uns im Gegensatz zu Hermann allerdings eher eine Herabsetzung des Hungergefühls vorzuherrschen, denn viele Patienten berichten, daß sie während der Preludinbehandlung auch unter Bedingungen der körperlichen Arbeit längere Zeit ohne Nahrungszufuhr aushalten können. Sicher ist die genaue Objektivierung dieses Problems schwierig und im besonderen Maße von der subjektiven Urteilskraft des einzelnen abhängig. Es ist uns zum Beispiel auch von 2 Patienten berichtet worden, daß unter der Preludinbehandlung der Hunger noch zugenommen habe!

Wir fanden ferner bei unseren Patienten eine subjektive Steigerung der Leistungsfähigkeit und der Lebenslust. In einigen Fällen wurde Besserung von Atemnot und Beklemmungszuständen beobachtet, was sich in diesen Fällen rein mechanisch mit der Minderung des Körpergewichtes erklären läßt. Ein Patient gab an, daß eine bis zum Behandlungsbeginn bestehende Obstipation schlagartig verschwunden sei. In zwei Fällen mußten wir das Präparat nach wenigen Tagen absetzen, da die Patienten uns Kollapszustände schilderten, deren objektive Beobachtung allerdings nicht gelungen ist. Inwieweit diese Vorkommnisse mit der Preludinmedikation in Zusammenhang standen, kann deshalb nicht mit Sicherheit entschieden werden.

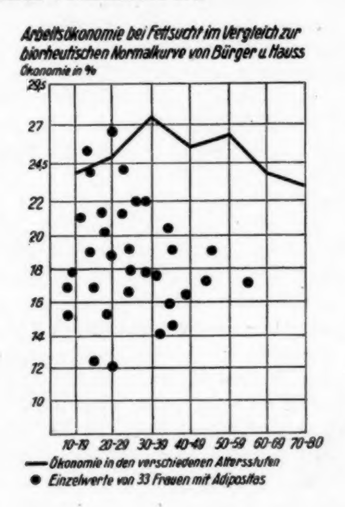
Im großen und ganzen ist festzustellen, daß sich unsere Beobachtungen von den subjektiven Eindrücken mit denen der früheren Autoren weitgehend decken.

3. Arbeitsökonomische Untersuchungen während der Preludinbehandlung

Man hat bereits mit verschiedenen Methoden versucht, das Wesen des Preludineffektes objektiv zu erfassen. Nach Thomä und Wick handelt es sich um eine zentral wirkende Substanz mit sympathikomimetischer Wirkung. Durch Kreislaufanalysen wurde festgestellt, daß sich die Pulsfrequenz nicht ändert (Spitzbarth, Gersmeyer und Bauer) und die Anspannungs- und Austreibungszeit gleich bleibt (Berneike). Wir selbst konnten ähnlich wie Kaindl sowie Mertens bei regelmäßiger Kontrolle keine Blutdruckerhöhung durch die Preludinbehandlung beobachten. Deutliche Beeinflussungen der intermediären Stoffwechselvorgänge durch Preludin ließen sich bisher nicht nachweisen (Höcht, Scheffler).

Im Rahmen der von uns seit längerer Zeit durchgeführten respiratorischen Stoffwechseluntersuchungen bei der Fettsucht

interessierten wir uns auch für die Änderung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Preludin. Von früheren Autoren konnte eine eindeutige Beeinflussung des Grundumsatzes bei Fettsüchtigen durch das Mittel nicht festgestellt werden (v. Böhm, Joerg, Lachnit und Höfer). Wir haben bereits an anderer Stelle mitgeteilt, daß der **Grundumsatz** der Fettsüchtigen gegenüber dem von Normalpersonen durchweg gesteigert ist. Die Fettsüchtigen bewegen sich praktisch immer unter einer schweren Last, so daß sie schon unter Bedingungen der körperlichen Ruhe einen erhöhten Grundumsatz haben. Sie leben nach Bürger gewissermaßen in einem Winterpelz, welcher zur Wärmestauung führt und die Wärmeabstrahlung erschwert. Die Arbeitsökonomie ist demzufolge bei den Fettsüchtigen verschlechtert. Aus der folgenden Abbildung geht hervor, daß die Ökonomie, gemessen mit dem Fahrradergometer bei einer Leistung von 5 m/kg/sek. = 3000 m/kg in 10 Minuten bei fortlaufender Registrierung durch das von Böhlau an unserer Klinik entwickelte Leistungsprüfgerät, bei Fettsüchtigen im Vergleich zu den von Bürger und Hauss erarbeiteten Normalzahlen deutlich vermindert ist.



Der Wirkungsgrad drückt das Verhältnis zwischen der gewonnenen und der aufgewandten Energie aus (Hansen, Lehmann). Er errechnet sich aus der Steigerung des Grundumsatzes bei der Arbeit. Wir haben 15 Fettsüchtige vor und nach der Preludinbehandlung dieser Leistungsprobe unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 niedergelegt[2]).

Tab. 8: **Die Arbeitsökonomie vor und nach Preludinbehandlung** (Geprüft am Fahrradergometer bei einer Leistung von 3000 m/kg in 10 Minuten)

Nr.	Alter in Jahren	Form	Gew.-Abnahme kg	Altersgemäßer Wirkungsgrad %	Wirkgs.-grad % vor Preludin	Wirkgs.-grad % nach Preludin
1.	19	Cushing-Syndrom	14,9	23,7	17,7	27,1
2.	34	Postpart. Fettsucht	12,5	27,3	17,5	20,7
3.	30	Postpart. Fettsucht	10,4	27,3	16,5	24,5
4.	20	Postop. Fettsucht	8,8	24,7	18,7	20,7
5.	14	M. Fröhlich	6,7	23,7	15,3	18,6
6.	32	Spät-Fröhlich	5,6	27,3	19,0	24,7
7.	42	Präklim. Fettsucht	4,4	25,6	18,2	21,5
8.	24	Cushing-Syndrom	4,1	24,7	14,9	18,7
9.	26	Postpart. Fettsucht	3,8	24,7	18,5	20,5
10.	40	Postpart. Fettsucht	3,1	25,6	15,3	18,1
11.	23	Spät-Fröhlich	1,9	24,7	21,2	24,8
12.	28	Postpart. Fettsucht	0,7	24,7	21,1	24,0
13.	18	M. Fröhlich	0,6	23,7	21,0	20,3
14.	34	Postpart. Fettsucht	—	27,3	17,5	17,0
15.	17	M. Fröhlich	—	23,7	25,6	18,5

Aus den Untersuchungen geht deutlich hervor, daß sich bei Gewichtsabnahme regelmäßig eine deutliche Besserung der Arbeitsökonomie ergibt. Das bedeutet, daß mit erfolgter Gewichtsabnahme eine Steigerung der Leistungsfähigkeit eintritt. Bei gleichbleibendem Gewicht läßt sich dagegen trotz Preludinverabreichung meist keine Änderung der Arbeitsökonomie feststellen.

[2]) Die Untersuchungen wurden im Respiratorischen Stoffwechsellaboratorium (Doz. Dr. Böhlau) der Med. Klinik Leipzig durchgeführt.

4. Besprechung der Ergebnisse

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich mit dem Präparat Preludin durchaus befriedigende Ergebnisse bei der Behandlung der Fettsucht erzielen lassen. Nach unseren bisherigen Erfahrungen kann das Mittel bei allen Fettsuchtformen mit Erfolg angewandt werden. Hervorzuheben ist, daß klimakterische Fettsüchtige in besonders günstiger Weise ansprechen. Weniger erfolgreich ist das Präparat offenbar bei den jugendlichen Adipösen, den Pubertätsformen, obwohl auch hier einige gute Erfolge erzielt werden konnten. Ferner ist zu betonen, daß auch exorbitante Fettsuchtformen in der Regel gut zu beeinflussen sind. Die Indikationsbreite des Mittels erstreckt sich also auf sämtliche Fettsuchtformen. Es wird die Aufgabe weiterer Beobachtungen sein, die Kenntnisse von den Erfolgsaussichten bei den verschiedenen Fettsuchtformen weiter zu vertiefen, um dem Ideal einer gezielten Therapie näherzukommen.

Das Preludin besitzt nach unserer Ansicht Wert und Bedeutung eines symptomatischen Mittels. Die Wirkung besteht in einer Minderung des Hungergefühls. Die bei den meisten Adipösen bestehende krankhafte Polyphagie kann eingedämmt werden. Preludin ist daher zur ambulanten Behandlung vorzüglich geeignet, da mit ihm die Herabsetzung der Nahrungszufuhr in erträglicher Form erreicht werden kann. Die Ausgabe von Diätvorschriften kann unterlassen werden. Es ist natürlich möglich, durch zusätzliche Verschreibung von Safttagen, Obsttagen usw. den Preludinerfolg zu steigern. Meist kann man aber solche ausgesprochene „Hungertage" bei arbeitenden Menschen nicht durchführen, so daß wir solche Maßnahmen nur bei der Möglichkeit häuslicher Schonung vorschlagen. Bei der Dämpfung des Hungergefühls durch Preludin handelt es sich wahrscheinlich um einen zentral wirksamen Vorgang, der noch nicht restlos aufgeklärt ist. Die Magensaftproduktion wird nach Berneike nicht beeinflußt.

Durch arbeitsökonomische Untersuchungen läßt sich zeigen, daß nach erfolgter Gewichtsabnahme eine Steigerung der Leistungsfähigkeit eintritt. Ob es sich hierbei um eine Folge des Gewichtsverlustes oder um einen unabhängig davon angreifenden Preludineffekt handelt, vermögen wir auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen nicht zu entscheiden.

Objektiv faßbare Schäden haben wir unter der Preludinbehandlung nicht gesehen. Eine Steigerung des Blutdrucks tritt selbst bei langdauernder Behandlung nicht ein. Zu der Frage der Suchtgefahr ist zu sagen, daß wir Erscheinungen einer Sucht bisher nicht beobachtet haben. Das Mittel läßt sich beschwerdelos absetzen. Natürlich besteht besonders bei Frauen der Wunsch nach weiterer Verabreichung, vor allem wenn gewisse Erfolge deutlich werden. Diese verständliche Reaktion hat aber mit einer „Sucht" offenbar nichts zu tun. Vom ärztlichen Standpunkt aus bestehen daher gegen die Preludinbehandlung keine Bedenken, solange die ärztliche Führung der Patienten gewährleistet ist. DK 616 - 056.52 - 085 Preludin

Schrifttum: Berneike, K. H.: Med. Klin., 49 (1954), S. 478; 50 (1955), S. 494. — Bleckmann u. Salus: Med. Mschr., 9 (1955), S. 382. — Böhlau, V.: Prüfung der körperlichen Leistungsfähigkeit. VEB Georg Thieme, Leipzig (1955). — Böhm, E. v.: Med. Klin., 50 (1955), S. 1951. — Brüls, P.: Ärztl. Praxis, VIII (1956), 2, S. 13. — Buchmann, E.: Med. Klin., 50 (1955), S. 866. — Bürger, M. u. Hauß, W. H.: Zschr. Altersforsch., 4 (1944), S. 229. — Degener, G.: Ärztl. Sbl., 45 (1955), S. 1. — Bürger, M. u. Ries, W.: Verh. Dtsch. Ges. Verd.- u. Stoffw.-Krkh., Bad Homburg (1955). — Fellinger, K. u. Lachnit, V.: Wien. klin. Wschr., 62 (1950), S. 469. — Grauhan, M.: Zschr. Altersforsch., 2 (1940), S. 277. — Hanke, F.: Ärztl. Sammelbl., 44 (1955), S. 257. — Hansen, E.: Scand. Arch. Physiol., 51 (1927), S. 1. — Harris, S. C., Ivy, A. C. u. Searle, L. M.: J. Amer. Med. Ass., 134 (1947), S. 1468. — Hennemann, G.: Landarzt, 31 (1955), S. 823. — Hermann, E.: Fortschr. Med., 73 (1955), S. 351. — Höcht, H.: Therap. Gegenw., 94 (1955), S. 167. — Holle, F. u. Klinkenborg, E.: Dtsch. med. J., 6 (1955), S. 120. — Joerg, M.: Fortschr. Med., 74 (1956), S. 193. — Jores, A., Loos, M. u. Spiegelberg, U.: Medizinische (1952), S. 815. — Kaindl, A.: Im Erscheinen. — König, P.: Ärztl. Praxis, VII (1955), 4, S. 11. — Lachnit, V. u. Höfer, R.: Wien. med. Wschr., 105 (1955), S. 109. — Lehmann, G.: Praktische Arbeitsphysiologie. Georg Thieme, Stuttgart (1953). — Lienert, G.: Psychiatrie, 6 (1954), S. 237. — Mertens, H.: Therap. Gegenw., 95 (1956), S. 14. — Pflanz, M.: Klin.

Wschr., 32 (1954), S. 704. — Pulch, M.: Dtsch. med. J., 6 (1955), S. 545. — Ries, W.: Festschrift zum 70. Geburtstag von Prof. Dr. Dr. h. c. Max Bürger. VEB Georg Thieme, Leipzig (1955); Zschr. inn. Med. (im Druck); Habilitationsschrift, Leipzig (1956). — Rostalski, M.: Medizinische (1954), S. 1110. — Scheffler, H.: Im Erscheinen. — Spiegelberg, U.: Nervenarzt, 25 (1954), S. 276. — Spitzbarth, H., Gersmeyer, E. F. u. Bauer, H.: Klin. Wschr., 31 (1953), S. 806. — Thomä, O. u. Wick, H.: Arch. exper. Path., 222 (1954), S. 540. — Wendt, H. W. u. Caspar, R.: Psychiatrie, 6 (1954), S. 263.

Summary: In the following article report is given on the treatment of 50 obese persons by the preparation "preludin". The therapeutic results are discussed with special regard to the various types of obesity and age. It could be demonstrated that while the patients are losing weight a measurable increase of efficiency after the preludin treatment can be noted. The mode of action of this medicament is discussed.

Résumé: Dans le présent travail on expose les résultats du traitement de 50 cas d'obésité à la préludine (chlorhydrate de 2-phényl-3-méthyl-tétrahydro-1,4-oxacine). On décrit les résultats obtenus en tenant particulièrement compte du genre d'obésité et de l'âge des patients. On a pu observé qu'après ce traitement à la préludine on avait non seulement obtenu une diminution pondérale, mais aussi une augmentation de la capacité de travail. On discute le mécanisme d'action de ce médicament.

Anschr. d. Verf.: Leipzig C 1, Med. Univ.-Klinik, Johannisallee 32.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med., Dr. med. h. c., Dr. med. h. c., Dr. rer. nat. h. c. M. *Bürger*)

Extractum Foliae Olivae zur ambulanten Hochdruckbehandlung in Kombination mit Rauwolfia- und Veratrumalkaloiden

von Dr. med. *H. Holzhauer* und Priv.-Doz. Dr. med. *H. Knobloch*

Zusammenfassung: Nach kurzer Erörterung der Pharmakologie depressorischer Substanzen wird unter Hinweis auf die erst in den letzten Jahren bekanntgewordene blutdrucksenkende Wirkung von Extr. Foliae Olivae und die Vorzüge, welche Kombinationspräparate wegen ihres potenzierenden Effektes und der geringeren Nebenwirkungen bieten, über eigene Erfahrungen mit „Olivaria", einem Kombinationspräparat aus Extr. Foliae Olivae, Extr. Rauwolf. serp., Extr. Ammi visnagae, Veratrum album und Rutin berichtet, die an einem ambulanten und stationären Krankengut von 88 Fällen gesammelt wurden. Bei Unterteilung der Erfolgsstatistik in essentielle Hochdruckformen und solche mit renaler Beteiligung zeigt sich bei der erstgenannten Gruppe eine überzeugende Besserung in 78,6% der Fälle. Das Maximum des mittleren Blutdruckabfalls beträgt 31 mm Hg und ist etwa zwei Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht. In der Gruppe der nephrogenen Hypertonien kann nur in 23,5% eine Besserung verzeichnet werden, die sich jedoch im Gegensatz zur ersten Gruppe statistisch nicht sichern läßt.
Die mit dem Präparat Olivaria erzielten Behandlungserfolge wurden verglichen mit denen, die wir einmal bei Hypertonikern unter der bisher üblichen stationären Behandlung und zum anderen bei solchen Hochdruckkranken erzielen konnten, bei denen ein anderes Leiden die Klinikaufnahme erforderlich machte, so daß also der bei diesen Kranken beobachtete Blutdruckabfall allein durch Milieuwechsel, Bettruhe und Diät bedingt sein muß. Es konnte gezeigt werden, daß der Effekt einer ambulanten Olivariabehandlung dem einer stationären Behandlung mit den bisher üblichen Mitteln gleichkommt und den mehr allgemeineren Maßnahmen, wie Bettruhe, Milieuwechsel, Diät, hinsichtlich der Wirkung auf Blutdruck und subjektives Befinden eindeutig überlegen ist.
Wir können abschließend auf Grund unserer Untersuchungen sagen, daß das Kombinationspräparat Olivaria bei essentiellen Hypertonikern in etwa 75% der Fälle eine echte Blutdrucksenkung bewirkt. Bei Hochdruckformen mit renaler Beteiligung sind die Erfolgsaussichten wesentlich geringer, ein Versuch sollte jedoch stets unternommen werden. Das Präparat eignet sich für eine ambulante Dauerbehandlung, da es nur selten unangenehme Nebenwirkungen verursacht, peroral verabreicht eine gute Wirksamkeit entfaltet, nie zu kritischen Blutdruckabfällen führt und ohne Schwierigkeiten eine ambulante Einstellung auf die Erhaltungsdosis möglich ist.

Die **Hypertonie** wird heute allgemein als eine Regulationskrankheit aufgefaßt und als eine Störung der neuralen, endokrinen, renalen und psychischen Funktionskreise, die normalerweise das Gleichgewicht zwischen blutdrucksenkenden und blutdruckerhöhenden Faktoren regeln, angesehen. Nach M. Bürger ist man durchaus berechtigt, die essentielle Hypertonie als eine besondere Krankheit von den übrigen Formen der „Blutdruckkrankheit" abzugrenzen (O. Müller, Kisch, Kylin).

Der Blutdruck ist keine konstante Größe. Er steigt mit zunehmendem Alter an, und zwar bei Frauen rascher als bei Männern (s. b. M. Bürger). Die Zunahme der Blutdruckhöhe um das 50. Lebensjahr herum stimmt nach M. Bürger gut überein mit dem Schnittpunkt der Alterskurven der Dehnbarkeit elastischer und muskulärer Arterien von K. Wezler. Die **biorheutische Nosologie** lehrt uns, daß die essentielle Hypertonie bevorzugt die Altersstufen jenseits des 5. bis 7. Lebensjahrzehntes befällt. Sie gehört zweifelsohne zu den Krankheiten des Kreislaufsystems, die infolge der Verlängerung der durchschnittlichen Lebensdauer immer häufiger in Erscheinung treten. Außerdem trägt auch der intensivere und ruhelosere Ablauf des heutigen Lebens mit seinen vermehrten psychischen und physischen Belastungen zur Frequenzsteigerung der Hochdruckkrankheit bei. Der größte Teil der Hypertoniker befindet sich noch im arbeitsfähigen Alter. Daraus ergibt sich — nicht zuletzt wegen sozialer Gesichtspunkte — die Notwendigkeit einer wirksamen und möglichst ambulant durchführbaren Therapie der Hypertonie.

Für die **Behandlung der Hypertonie** sind in den letzten Jahren verschiedene Medikamente eingeführt worden, mit denen bei einem hohen Prozentsatz der Kranken eine Blutdrucksenkung erzielt werden kann. Das ideale therapeutische Ziel, nämlich die Ausschaltung der Krankheitsursache, ist damit aber noch nicht erreicht. Eine kausale Therapie der arteriellen Hypertonie ist nur bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten möglich.

Die Wirkungsweise aller heute zur Anwendung kommenden blutdrucksenkenden Mittel läßt sich über eine Beeinflussung des vegetativen Nervensystems erklären. Die in den letzten Jahren als depressorische Substanzen erkannten Medikamente haben zwar einen wesentlichen Fortschritt gebracht, jedoch sind dadurch die bisherigen therapeutischen Maßnahmen, wie z. B. Allgemeinbehandlung, Milieuwechsel, kochsalzarme Diät, nicht überflüssig gemacht. Sie sind allerdings imstande, den hiermit zu erzielenden Effekt zu potenzieren und zu stabilisieren. Die vor etwa zwei Jahrzehnten propagierten **chirurgischen Methoden** der Sympathektomie (Peet u. a.) sind angesichts dieser Entwicklung stark in den Hintergrund getreten, zumal sich ergeben hat, daß die nach mehrjährigen Kontrollen beobachteten Erfolge nicht zu besonderem Optimismus ermutigen und nur 4% aller Hypertoniefälle für die operativen Verfahren geeignet sind (Bilecki, Fishberg, Mandl, Zenker). Die in den letzten Jahren bekanntgewordenen blutdrucksenkenden Pharmaka können ihrer Wirkungsweise nach in drei Gruppen eingeteilt werden, und zwar in solche mit direkter Wirkung auf die Endstrombahn, solche mit Blockierung der peripheren Synapsen des Vegetativums und schließlich in Substanzen, deren Angriffspunkt an den zentralen Synapsen im Zwischenhirn zu suchen ist. Besonders experimentelle Studien führten zu der Erkenntnis, daß ein Teil dieser Substanzen nicht nur elektiv in einer der genannten Regionen wirksam ist.

In der Gruppe der **peripheren Sympathikolytika** sind in erster Linie die Imidazoline (Priscol, Regitin) zu nennen. Während sich das Priscol wegen seines kurzdauernden Effektes als Therapeutikum des Hochdruckes nicht durchsetzen konnte, wurden mit Regitin gute Erfolge erzielt (Emlet, Grimson und Metcalf). Das ebenfalls peripher angreifende Dibenamin findet heute wegen seiner schnell abklingenden Wirkung und den zum Teil beträchtlichen Nebenerscheinungen kaum noch Anwendung. Zu den Medikamenten mit sympathikolytischen Effekten gehören ferner die hydrierten Mutterkornalkaloide, die allerdings eine zentrale und eine periphere Wirkung haben. Sie werden heute in erster Linie in Form des Hydergins angewandt

(Rothlin). Besonders lassen sich die Anfangsstadien des Hochdruckes durch Hydergin günstig beeinflussen.

Unter den Pharmaka, welche die Ausschaltung peripherer Synapsen des autonomen Nervensystems, die **Ganglienblockade**, bewirken, sind besonders die Methoniumsalze Hexa- und Pentamethoniumbromid und das Diäthylentriaminderivat Pendiomid zu nennen. Man nimmt an, daß diese Substanzen imstande sind, das als Überträgersubstanz fungierende ähnlich strukturierte Acetylcholin zu verdrängen. Da ihre sympathikolytische Wirkung wesentlich stärker ist als die parasympathikolytische, kommt es zu einer Weitstellung distaler Gefäßgebiete, deren Folge ein steuerbarer Blutdruckabfall ist. Die Ganglienblocker gehören zu den am stärksten blutdrucksenkenden Substanzen, die auch noch bei fixierten Hochdruckformen wirksam sind (Sarre, Breu). Ihre Anwendung birgt jedoch gewisse Gefahren in sich, da eine zu starke Blutdrucksenkung zur Ischämie führt, die sich besonders nachteilig im Gehirn und an den Nieren auswirkt. In diesem Zusammenhang soll auf die von Volhard und Sarre vertretene Ansicht hingewiesen werden, wonach ein länger dauernder Hochdruck zum „Erfordernishochdruck" wird und sich dessen Senkung über ein bestimmtes Maß hinaus sogar schädlich auswirken kann.

Die von Gross, Druey und Meier entdeckten Hydrophthalazinderivate haben eine teils zentrale, teils periphere Wirkung, die noch nicht restlos geklärt ist. Aus der Reihe der Phthalazinkörper werden therapeutisch vor allem das Monohydrazinophthalazin (Apresolin) und das 1,4-Dihydrazinophthalazin (Nepresol) verwendet. Auch diese Substanzen haben gewisse Nebenwirkungen. Ihr Vorteil liegt jedoch darin, daß sie im Gegensatz zu den Ganglienblockern das Nierenplasmavolumen erhöhen, wie sich bei Klärwertuntersuchungen (Bein und Mitarbeiter) ergeben hat.

In die Reihe der blutdrucksenkenden Präparate gehören weiterhin die Reinalkaloide aus dem Veratrum album, das Protoveratrin A und B. Die **Veratrumalkaloide** wirken über eine Erregung des Bezold-Jarisch-Reflexes, der durch Reizung von Rezeptoren im Herzen zu einer reflektorischen Blutdrucksenkung führt. Daneben besitzen sie jedoch auch eine unmittelbare Wirkung auf das Herz, die glykosidähnlich zu sein scheint (positiv inotrope Wirkung, Rothlin und Cerletti). Mit der Abnahme des Blutdruckes tritt gleichzeitig auch eine Senkung des Minutenvolumens ein (Schimmler und Schimert), die von einer häufig zu beobachtenden Bradykardie begleitet ist (Jarisch, Krayer, Kaeser u. a.). Nur bei sehr brüsker Blutdrucksenkung wird die Nierendurchblutung ungünstig beeinflußt, während bei einer langsamen Senkung des Blutdruckes eher eine Mehrdurchblutung der Nieren zu beobachten ist (Kaeser, Hoobler und Mitarbeiter). Die Schwierigkeit der therapeutischen Anwendung des Protoveratrins liegt einerseits in der engen Verbindung des therapeutisch erwünschten Effektes mit einer Neigung zur Nausea, andererseits in der kurzen Wirkungsdauer der oralen Gaben. Eine Dosis von 0,5 mg per os wirkt höchstens 2—3 Stunden (Wilbrandt, Arnold.) Bei der intravenösen Anwendung muß deshalb die Tropfinfusion gewählt werden. Die Verabreichung von Protoveratrin beschränkt sich zur Zeit vorwiegend auf die Klinik. Besondere Indikationen sind die schweren Stadien der fortgeschrittenen essentiellen Hypertonie und der Nephrosklerose mit hohem Blutdruck, akute Blutdruckkrisen, Schwangerschaftsnephropathien, Präeklampsie und Eklampsie.

In den letzten Jahren hat sich die Behandlung des Bluthochdruckes mit den Gesamtkaloiden der indischen Droge **Rauwolfia serpentina Benth.** sehr gut bewährt. Während in der indischen Medizin schon seit langem Wurzelextrakte der einheimischen Rauwolfia serp. Benth. zur Hochdruckbehandlung benutzt werden, kommt diese Droge in Deutschland erst seit 1950 zur Anwendung. Müller, Schlittler und Bein gelang die Isolierung des Alkaloids Reserpin aus der Gesamtdroge. Die hypotensive Wirkung des Reserpins wird auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen durch eine direkte Beeinflussung zentraler kreislaufregulatorischer Mechanismen erklärt. Rauwolfia hat einen eigenartigen sedativen Effekt, wirkt aber auch bei hoher Dosierung nicht schlaferzeugend. In der vegetativen Regulation überwiegt danach die trophotrope Tendenz. Die Droge findet deshalb auch Verwendung zur Behandlung von Thyreotoxikosen, vegetativen Dystonien mit hoher Pulsfrequenz und hypertoner Regulationsstörung, ferner in der Psychiatrie zur Behandlung erregter Kranker. Neuerdings wird Rauwolfia auch erfolgreich zur Senkung der Pulsfrequenz bei Herzkranken mit erhaltenem Sinusrhythmus gegeben, bei denen Digitalis in den anwendbaren Dosen dazu nicht ausreicht (Mitralstenose, Cor pulmonale). Die Droge ist besonders für eine ambulante Hochdruckbehandlung geeignet, da sie sich durch eine zuverlässige orale Wirksamkeit auszeichnet und bei entsprechender Dosierung nur geringe und unbedenkliche Nebenerscheinungen zu befürchten sind.

In den letzten Jahren ist man außerdem auf die blutdrucksenkende Wirkung von **Extrakten aus Olivenblättern** aufmerksam geworden. Es handelt sich hier, wie auch bei den Rauwolfiaauszügen, um Wirkstoffe, deren therapeutischer Effekt in der Volksmedizin des Verbreitungsgebietes des Ölbaumes seit langem empirisch bekannt ist (Scheller). Als erster dürfte wohl Mazet 1938 in einer Publikation auf die therapeutische Verwendbarkeit dieser Droge hingewiesen haben. Er behandelte 38 Hochdruckpatienten und konnte bei 30 seiner Kranken einen deutlichen Effekt erzielen. Über ähnliche Erfolge berichten Scheller, Schneller, Schwarz und Moldenschardt. Chemie und Pharmakologie der wirksamen Substanzen des Olivenblätterextraktes sind noch keineswegs erschöpfend und in allen Punkten befriedigend erklärt. Nach Balansard und Delphaut sind zwei wasserlösliche Glykoside zu unterscheiden; einmal das wenig stabile Oleosid, dem in der Hauptsache eine depressorische Wirkung zugeschrieben wird, zum anderen das Oleuropeosid, dem nach den Untersuchungen von Jardon ein vorwiegend blutzuckersenkender Effekt zukommt. Ferner konnte Mannit, eine Amarinsubstanz, isoliert werden. Der Hauptangriffspunkt der Extrakte aus Folia Olivae liegt nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Jardon und Capretti in der Peripherie. Sie haben eine dilatorische Wirkung auf die Endstrombahn, die Koronargefäße und die Bronchien, ferner fördern sie die Nierensekretion.

Bei Verwendung einzelner blutdrucksenkender Substanzen haben sich gewisse **nachteilige Wirkungen** gezeigt. Zumeist treten diese in Form einer schnellen Gewöhnung auf, die eine teilweise nicht unerhebliche Dosissteigerung notwendig macht. Dadurch kommt es gehäuft zu unerwünschten Nebenwirkungen bzw. toxischen Erscheinungen. In erster Linie ist hierbei an die Methoniumsalze und Veratrumalkaloide zu denken. Man ist deshalb in letzter Zeit unter Ausnutzung potenzierender Effekte in zunehmendem Maße dazu übergegangen, Kombinationspräparate anzuwenden, wobei die Einzeldosis gesenkt, die Trefferquote erhöht, unerwünschte Nebenwirkungen beseitigt oder zumindest stark eingeschränkt werden können.

Zur Behandlung unserer Hypertoniker steht uns ein Kombinationspräparat mit dem Handelsnamen **„Olivaria"**[1]) zur Verfügung, das nach den Angaben des Herstellers folgende Zusammensetzung hat:

Vollauszug Foliae Olivae (1/3 Arzneigehalt)	30,0
Extr. Rauwolfiae serp.	20,0
Extr. Ammi visnagae (Khella)	25,0
Veratrum album titr. (1:10 000)	15,0
Rutin und spez. Vehikel	ad 100,0

Wie sich aus der Aufstellung ergibt, stellt den Hauptanteil der Olivenblätterextrakt. Neben den bereits besprochenen anderen blutdrucksenkenden Substanzen Rauwolfia serp. und Veratrum alb. ist noch das Spasmolytikum **Khellin** zu erwähnen. Die krampflösende Wirkung dieser aus Ammi visnaga gewonnenen Droge ist bereits in der Antike bekannt gewesen, wo sie vorwiegend als steintreibendes Medikament Anwendung fand. Spaeth und Gruber konnten 1936 das Khellin als ein Furanichromon identifizieren. Spätere Untersucher stellten fest, daß sich die spasmolytische Wirkung des Khellin nicht nur auf die Harnwege beschränkt, sondern daß es auch broncholytisch wirkt und vor allem die Koronardurchblutung beträchtlich zu steigern vermag. Wir können hier auf die umfassende Darstellung von Uhlenbrook, Mulli und Schmidt verweisen.

Dosierung: Wir begannen bei sämtlichen Kranken — entsprechend den Angaben der Herstellerfirma — mit einer Tagesdosis von 3mal 15 Tropfen. Diese Dosierung wurde so lange fortgesetzt, bis eine sichere systolische Blutdrucksenkung von mindestens 30 mm Hg und möglichst auch subjektive Besserung erreicht war. Dann gingen wir mit der Dosis langsam auf die Erhaltungsdosis zurück, also auf die tägliche Menge Olivaria, die notwendig war, um den erreichten objektiven wie subjektiven Erfolg zu halten. Teilweise konnten wir auf eine Tagesdosis von insgesamt 15 Tropfen reduzieren. Eine sichere Toleranzsteigerung im Laufe der Behandlung haben wir bisher nicht beobachten können. Bei den Kranken, bei denen nach 2- bis 3wöchiger Behandlung der Blutdruck gar nicht oder nur gering abgesunken war, erhöhten wir die Tagesdosis bis auf höchstens

[1]) Der Firma Jura K.G., Konstanz, danken wir für die freundliche Überlassung der erforderlichen Versuchsmengen.

3mal 25 Tropfen. Wir machten jedoch die Erfahrung, daß bei den meisten Patienten dadurch kein befriedigender zusätzlicher Effekt mehr zu erreichen war.

Bei den Kranken, die auf die Therapie gut ansprachen, hätten wir durch Steigerung der Dosis sicher noch einen weiteren hypotensiven Effekt erzielen können und wahrscheinlich den Blutdruck sogar bis auf den dem Alter entsprechenden Normwert drücken können. Bei solchen Versuchen machten wir jedoch die Erfahrung, daß eine derartige brüske Senkung des Druckes den Patienten mitunter beträchtliche subjektive Beschwerden verursacht, sie sich sogar schlechter als vor der Behandlung mit Olivaria fühlten. Entsprechend der bereits angeführten Volhardschen Konzeption vom Erfordernishochdruck hielten wir es nicht für angebracht, die maximale hypotensive Wirksamkeit des Präparates auszunutzen. Unsere Kranken fühlten sich am wohlsten, wenn wir sie auf einen Blutdruck einstellten, der etwa in der Mitte zwischen den Werten der Vorperiode und den Altersnormen lag, also eine mittlere systolische Drucksenkung von etwa 30—40 mm Hg erreicht war. Diese Angaben sollen und können natürlich nur eine Richtschnur sein, man wird sich jeweils den individuellen Gegebenheiten anpassen müssen.

Art und Zusammensetzung des Krankengutes: Wir behandelten insgesamt 88 Hypertoniker (58 Frauen und 30 Männer) mit dem Kombinationspräparat **Olivaria.** Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre. Für die Erfolgsstatistik haben wir Kranke mit essentieller Hypertonie (roter Hochdruck nach Volhard) von den Hochdruckfällen mit renaler Beteiligung abgegrenzt. Der zweiten Gruppe wurden auch die sogenannten Übergangsformen im Sinne Volhards und die malignen Hypertonien zugeordnet. Die Einordnung in die beiden Kollektive wurde nach den üblichen Gesichtspunkten vorgenommen, also an Hand der Anamnese, der Blutdruckhöhe, des Urinbefundes, der Blutchemie, der Verdünnungs- und Konzentrationsleistung der Niere und des Augenhintergrundbefundes. Hinsichtlich der Grenzwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck, die unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht zur Diagnose eines Hochdruckes berechtigen, hielten wir uns an die Angaben von Weiss.

Die Behandlung wurde bei 11 Patienten stationär und bei 77 ambulant durchgeführt. Bei 8 Patienten haben wir aus verschiedenen Gründen (zu kurze Vorperiode, unregelmäßige Blutdruckkontrollen, unzureichende Voruntersuchung usw.) auf eine statistische Auswertung verzichtet. Das gleiche gilt auch für 2 stationär behandelte Patienten mit einer essentiellen Hypertonie, da sich bei diesen hinsichtlich des erreichten hypotensiven Effektives die Wirkung der Bettruhe, des Milieuwechsels und der Diät nicht sicher von der Medikamentwirkung abgrenzen ließ. Dagegen haben wir die 7 stationär behandelten Hypertonien mit einer Nierenbeteiligung in unserer Statistik belassen. Bei diesen Hochdruckformen ließ sich weder bei stationärer noch bei ambulanter Olivariabehandlung ein statistisch zu sichernder Erfolg nachweisen.

Bei den stationären Patienten wurde die Behandlung mit Olivaria erst nach einer Vorperiode von 2—3 Wochen begonnen. Wie aus eigenen Erfahrungen hervorgeht (s. Abb.), hat in dieser Zeit die durch Bettruhe, Milieuwechsel und Diät bedingte Blutdrucksenkung ihr Optimum erreicht. Von den in der Ambulanz beobachteten Kranken standen 78,6% zumindest 2 Monate, über die Hälfte mehr als ein Jahr, vor Beginn der Olivariatherapie schon in Beobachtung. Bei den übrigen Patienten, bei denen die Vorperiode kürzer war, haben wir uns vom Hausarzt die Blutdruckwerte des vergangenen Jahres geben lassen, um daraus den mittleren Blutdruck der Vorperiode errechnen zu können. 44,2% unserer ambulant behandelten Kranken standen während der ganzen Vorperiode unter der bisher üblichen Hochdruckbehandlung (Diät, Kochsalzentzug, Sedativa, Purinderivate, Mistelextrakte, Pacyl usw.). Die Olivariabehandlung wurde direkt an diese Therapie angeschlossen.

Die Blutdruckmessung (nach Riva-Rocci) erfolgte unter den üblichen Bedingungen. Der Mittelwert der Vorperiode wurde aus den letzten 3—5 Einzelmessungen errechnet. Vor und während der Behandlung wurde die Kostform nicht geändert. Die Kranken erhielten — ausgenommen die stationären — keine besonderen Diätanweisungen oder sonstigen Verhaltungsmaßregeln. Bei 6 Patienten, die bereits in der Vorperiode einer Herztherapie bedurften, wurde diese auch in der Behandlungsperiode fortgesetzt. Medikamente, von denen eine gesicherte hypotensive Wirkung bekannt ist, wurden nicht zusätzlich gegeben.

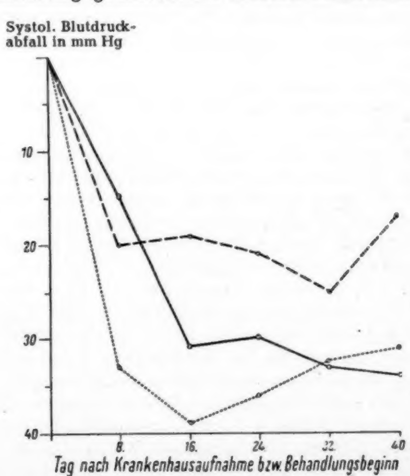
Behandlungsergebnisse: Als Kriterium eines objektiven Behandlungserfolges sahen wir eine systolische Blutdrucksenkung an, die bei mehreren, und zwar an verschiedenen Tagen gemessenen Kontrollen mindestens 25 mm Hg betrug. Bei der Beurteilung der subjektiven Wirkung des Präparates wurde nur eine vom Patienten überzeugend vorgebrachte — möglichst spontan und nicht erfragt — Besserung des Befindens angegeben. Wie aus unserer Zusammenstellung hervorgeht (siehe Tab. 1), ist eine echte Blutdrucksenkung keinesfalls immer mit einer Besserung des subjektiven Befindens verbunden.

Tab. 1: **Ergebnisse der Behandlung mit Olivaria**

	essentieller Hochdruck	Hochdruck mit Nierenbeteiligung
Blutdrucksenkung und deutliche subjektive Besserung	47,5%	17,7%
nur Blutdrucksenkung	31,1%	5,8%
nur subjektive Besserung	9,9%	5,8%
ohne Erfolg	11,5%	70,7%

Bei 60% der insgesamt 78 Patienten, die wir mit Olivaria behandelten, beobachteten wir unter der Therapie eine deutliche Senkung des systolischen Blutdruckes. Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, sprechen jedoch die verschiedenen Hochdruckformen auf eine Olivariamedikation sehr unterschiedlich an. Bei 78,6% aller Kranken mit einer essentiellen Hypertonie konnte durch die Behandlung eine überzeugende Blutdrucksenkung erreicht werden, während dies bei den Hochdruckkranken, bei denen bereits eine Nierenbeteiligung nachzuweisen war, nur in 23,5% der Fall war. Fast regelmäßig kam es auch zu einem Abfall des diastolischen Blutdruckes. Lediglich bei 7 Patienten aus der Gruppe der essentiellen Hypertoniker war dies nicht signifikant.

In Tabelle 2 sind die Mittelwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck, getrennt nach essentieller Hypertonie und Hochdruck mit renaler Beteiligung, zusammengestellt. Für die Berechnung wurden alle 78 mit Olivaria behandelten Patienten herangezogen, also auch diejenigen, bei denen das Medikament den Blutdruck nicht beeinflußt hatte. Für die Gruppe der essentiellen Hypertoniker unterscheiden sich die systolischen Blutdruckwerte der Vorperiode von den unter der Olivariabehandlung gemessenen Werten statistisch signifikant.



Mittelwerte des systolischen Blutdruckabfalls bei 61 ambulant mit Olivaria behandelten Patienten mit einer essentiellen Hypertonie (————), bei 100 stationär behandelten (s. Text) Hochdruckkranken (......) und bei 100 stationären Patienten, bei denen die bestehende essentielle Hypertonie nicht besonders behandelt wurde (— — —)

Demgegenüber liegt die Differenz der Mittelwerte der Hochdruckkranken mit Nierenbeteiligung noch innerhalb des Zufallsbereiches. Die statistische Beurteilung erfolgte nach der 3-σ-Regel.

Tab. 2: **Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter Olivaria-Behandlung**

	Vorperiode	Behandlungstage 4.—8.	—16.	—24.	—32.	—40. Tag
essentieller Hochdruck (61 Pat.)	206/114	186/104	178/105	177/99	173/101	170/95
Hochdruck mit Nierenbeteiligung (17 Pat.)	218/126	212/125	208/120	212/122	218/124	210/124
σM für den systolischen Blutdruck	2,54	2,29	2,35	2,23	2,39	2,32

Um eine Vergleichsbasis für die therapeutische Wirksamkeit des Kombinationspräparates Olivaria zu erhalten, haben wir die mit diesem Medikament erzielten Ergebnisse mit den bei 200 stationären Hochdruckkranken der Medizinischen Universitäts-Klinik Leipzig ermittelten Werten in Beziehung gesetzt, und zwar je 100 Fälle mit der „Hauptdiagnose" und je 100 Fälle mit der „Nebendiagnose" essentielle Hypertonie. Bei der ersten Gruppe wurde in jedem Falle eine konsequente Hochdruckbehandlung in bisher üblicher Form (salzarme Diät, Flüssigkeitsbeschränkung, Barbiturate, Spasmolytika, Hydrotherapie usw.) durchgeführt. Bei den Kranken der zweiten Gruppe, deren stationäre Aufnahme aus anderen Gründen erfolgte, kam keine gezielte Hochdrucktherapie zur Anwendung, so daß der hier zu beobachtende hypotensive Effekt allein durch Milieuwechsel, Bettruhe und Diät zustande gekommen sein muß (siehe Abb.). In beiden Gruppen ist ein gleichsinniger Blutdruckabfall festzustellen, dessen Maximum praktisch nach 8 Tagen schon erreicht ist. Durch die oben angegebene Therapie wurde unter stationärer Behandlung im Mittel eine systolische Blutdrucksenkung von 30—40 mm Hg erzielt. Bei den Kranken, bei denen der Hochdruck nicht besonders behandelt wurde, sank der systolische Blutdruck um 20 mm Hg ab. Die Differenz der Mittelwerte dieser beiden Kollektive ist statistisch echt. Dies belegt erneut, daß bei stationärer Anwendung hochdrucksenkender Mittel von einem echten therapeutischen Effekt nur dann gesprochen werden kann, wenn eine zusätzliche Blutdrucksenkung nach einer 2wöchigen Vorperiode, in der keine depressorisch wirkenden Pharmaka verabreicht werden dürfen, zu erzielen ist. Außerdem unterstreichen unsere Kurven die schon wiederholt betonte Wirksamkeit eines Milieuwechsels und einer Allgemeinbehandlung des Hochdrucks.

Wir haben nun den bei essentiellen Hypertonikern durch ambulante Olivariabehandlung erzielten therapeutischen Effekt zu dem bei stationären Fällen erreichten Blutdruckabfall in Beziehung gesetzt. Danach ist durch eine ambulante Olivariatherapie etwa die gleiche Senkung des Blutdruckes zu erreichen wie durch eine stationäre Behandlung mit den bisher üblichen Mitteln. Der durch Bettruhe, Milieuwechsel und Diät zu erzielende Blutdruckabfall ist nicht so überzeugend. Der durch eine ambulante Olivariabehandlung erreichbare Effekt auf den Blutdruck übertrifft also nach unseren Untersuchungen die hypotensive Wirkung, die wir durch allgemeine Maßnahmen (Bettruhe, Milieuwechsel, Diät) allein erreichen können, ganz deutlich. Daß diese Differenzen der Mittelwerte des Blutdruckes nicht zufällig sind, läßt sich statistisch berechnen. Die mittlere Blutdrucksenkung nach 2—5wöchiger Behandlung differierte zwischen den beiden Kollektiven um 13 mm Hg, die Differenz des mittleren Fehlers der Mittelwerte betrug 2,64. Es ist also $M_1 - M_2 = 13$ und σ-Diff. = 2,64. Da 3mal σ-Diff. kleiner als 13 ist, liegt die Differenz der Mittelwerte des Blutdrucks beider Kollektive außerhalb des Zufallsbereiches.

Es wäre noch die Frage zu erörtern, ob mit den bisher üblichen Behandlungsmethoden unter ambulanten Voraussetzungen möglicherweise ähnliche Therapieerfolge wie durch Olivaria zu erzielen sind. Wir möchten nochmals betonen, daß, wie schon oben ausgeführt wurde, 23 der ambulant behandelten Patienten vor Beginn mit Olivaria unter der bisher üblichen Hochdrucktherapie standen. Wie aus der Tabelle 3 zu entnehmen ist, war bei diesen Kranken zusätzlich noch eine Blutdrucksenkung durch die Olivariabehandlung zu erreichen, die nur unwesentlich niedriger war als bei den übrigen 38, nicht entsprechend vorbehandelten Patienten.

Tabelle 3

Mittlerer Blutdruck bei	Vorperiode	4.—8.	—16.	—24.	—32.	—40. Tag nach Beginn der Behandlung
23 in d. Vorperiode mit d. bisher üblichen Mitteln behandelte Pat.	201/110	184/102	177/104	174/102	168/102	168/94
38 in der Vorperiode nicht behandelte Pat.	209/116	187/105	179/105	178/97	175/99	171/95

Im Gegensatz zu den unangenehmen **Nebenwirkungen,** die von der Mehrzahl der hochdrucksenkenden Mittel bekannt sind, klagten nur wenige unserer Patienten über Beschwerden, die unter der Olivariabehandlung auftraten. Dies ist u. E. darauf zurückzuführen, daß es sich bei dem Mittel um ein Kombinationspräparat handelt. Dadurch ist eine Dosierung möglich, bei der die Menge der täglich verabfolgten Einzelbestandteile geringer ist, als wenn diese Präparate allein angewandt werden. Nur bei 1 Patienten mußte die Behandlung mit Olivaria abgebrochen werden, da nach 5 Tagen starke Durchfälle, Erbrechen und Schwindelgefühl auftraten. Bei einem anderen Kranken, bei dem nach 4 Tagen bereits stärkere Schwindelanfälle auftraten, setzten wir das Präparat vorübergehend für 10 Tage ab. Danach begannen wir mit kleineren Dosen, die wir langsam auf die übliche Tagesdosis von 3mal 15 Tropfen steigerten. Jetzt traten keine Nebenwirkungen mehr auf, und der Patient reagierte auch mit einer guten Blutdrucksenkung auf die Therapie.

Die sonst noch von uns unter Olivariabehandlung beobachteten Nebenerscheinungen haben in keinem Fall das Allgemeinbefinden der betreffenden Patienten so beeinträchtigt, daß das Präparat hätte abgesetzt werden müssen. Sie wurden von den Kranken gern in Kauf genommen, da sie weniger unangenehm empfunden wurden, als die vor der Behandlung geklagten Hochdruckbeschwerden. Bei 16% aller mit Olivaria behandelten Patienten stellte sich wenige Tage nach Therapiebeginn eine gewisse Müdigkeit und Mattigkeit ein. Diese für Berufstätige unangenehme Erscheinung ließ sich jedoch dadurch mindern oder sogar ganz beseitigen, daß zwei Drittel der erforderlichen Tagesdosis kurz vor dem Schlafengehen eingenommen wurden. Damit besserten wir gleichzeitig noch (durch die leichte sedative Wirkung des Präparates) die von vielen Kranken geklagten Schlafstörungen. Bei 4 Patienten kam es unter Olivariabehandlung zu Obstipationen, die aber durch milde Abführmittel leicht zu beeinflussen waren. Auch eine bei einem Kranken auftretende Diarrhöe ließ sich durch ein vorübergehendes Absetzen des Mittels beheben und trat auch nach Fortsetzung der Behandlung nicht mehr auf.

Wir hatten nicht den Eindruck, daß das Auftreten von Nebenwirkungen abhängig ist von der Höhe der Dosierung. Es schien uns aber die Verträglichkeit bei den ältesten (über 70j.) Patienten schlechter zu sein als bei den jüngeren.

Eine statistisch zu sichernde Abnahme der Pulsfrequenz trat unter der Olivariabehandlung nicht auf, wenn auch eine Tendenz zur Pulsverlangsamung bei der Mehrzahl der Kranken bestand. Eine sichere Änderung des klinischen oder elektrokardiographischen Herzbefundes beobachteten wir nicht. Aller-

dings gaben einige Patienten während der Behandlung eine Besserung ihrer pektanginösen Beschwerden an.

Es sei noch über einige bisher wenig oder gar nicht bekannte Nebenwirkungen der modernen Hochdruckmittel berichtet. Ein 68j. Patient berichtete uns über eine Steigerung der Libido, die etwa 3—4 Tage nach Behandlungsbeginn einsetzte. Bei drei Kranken kam es unter der Olivariamedikation zu einer auffallenden Besserung des Appetites. Bei einem Hypertoniker wurde ophthalmoskopisch eine Besserung des Augenhintergrundbefundes im Zusammenhang mit der Olivariabehandlung beobachtet. Ob es sich hierbei um ursächliche Zusammenhänge handelt, läßt sich natürlich noch nicht entscheiden. Wir halten diese Beobachtung jedoch für so bemerkenswert, daß wir die Befunde im einzelnen wiedergeben.

F. B., 54 J., Hausfrau. Seit 6 Jahren ist ein hoher Blutdruck bekannt. In den letzten Monaten starke Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, in die linke Schulter ausstrahlende Schmerzen, Mattigkeit. RR 265/150. Im Urin Eiweiß (+). Nierenfunktion nicht eindeutig eingeschränkt.

Augenhintergrundbefund: Arterien zeigen Kaliberschwankungen, sind teilweise perlschnurartig verändert und verengt. Venolen geschlängelt. Gunn +. Peripapilläres Ödem. Umbau in der Makulagegend im Sinne von punktförmigen Pigmentierungen und Depigmentierungen.

Nach 3wöchiger Behandlung mit Olivaria (3×20 Tropfen tgl.) wird folgender Augenhintergrundbefund beschrieben: Papille o. B. Ein peripapilläres Ödem ist nicht mehr nachweisbar, jedoch zeigen die Gefäße nach dem Abgang aus der Papille für eine kurze Strecke weißliche Einschneidungen (wahrscheinlich Überreste des Ödems). Arterien mit mäßigen Kaliberschwankungen, nur einzelne Arterien etwas stärker verengt.

Der Blutdruck ist seit dem 10. Behandlungstag auf 210/135 zurückgegangen. Patientin gibt Besserung der Kopfschmerzen und des Schwindelgefühls an.

Bei einer anderen Patientin machten wir eine ähnliche Beobachtung. Allerdings muß hierzu einschränkend bemerkt werden, daß vor Olivariaanwendung eine 4tägige Hunger- und Durstkur durchgeführt wurde. Jedoch kam es zu einer Blutdrucksenkung von 220/140 auf 195/100 erst nach Beginn der Olivariabehandlung. Zur gleichen Zeit wurde auch eine Besserung des Augenhintergrundbefundes (Rückgang des Netzhautödems und der Papillenschwellung) beschrieben.

Diskussion: Immer wieder wird die Frage diskutiert, ob eine medikamentöse Therapie des Bluthochdruckes überhaupt sinnvoll und zweckmäßig ist. Der Hypertonus stellt zwar nicht das Wesen der Krankheit dar, deren Namen er trägt, prägt aber als Symptom Verlauf und Prognose. Wie schon eingangs erwähnt, faßt man die essentielle Hypertonie heute allgemein als eine Regulationskrankheit auf. Wir müssen also bei unseren therapeutischen Bemühungen eine Rückregulation der Störungen in den neuralen, endokrinen, renalen und psychischen Funktionskreisen anstreben. Mit den modernen, von uns oben angeführten Hochdruckmitteln scheint dies bis zu einem gewissen Grade möglich zu sein. Die Erfahrung mit diesen Medikamenten hat aber auch gezeigt, daß das Regulativ dauernd, eventuell über Jahre gegeben werden muß, um den erzielten Therapieerfolg zu erhalten. Es liegen zwar Beobachtungen, besonders für das Reserpin, vor, wo die durch längere Medikation von blutdrucksenkenden Mitteln erreichte Normalisierung des Blutdruckes auch nach Absetzen des Medikamentes bestehen blieb; dies sind aber mehr oder weniger Einzelbeobachtungen. Wir selbst verfügen nur über eine einzige, ähnliche Beobachtung. Die Patientin hatte 6 Monate lang unter Olivariabehandlung gestanden. Vom 12. Tag nach Therapiebeginn an entsprach der Blutdruck der Altersnorm, und die Patientin war subjektiv völlig beschwerdefrei. Die Patientin bekommt jetzt bereits seit 14 Wochen keine Medikamente mehr, sie fühlt sich aber unverändert wohl, und auch der Blutdruck ist immer noch normal. Bei allen anderen Kranken, bei denen wir versuchsweise das Präparat für einige Wochen absetzten, stieg innerhalb von 2—4 Wochen der Druck auf die vor der Behandlung gemessenen Werte wieder an. Meist kamen die Patienten spontan wieder in Behandlung, weil sie auf Grund der neuerlichen subjektiven Beschwerden den Blutdruckanstieg bereits spürten.

Für unsere Fragestellung sind die Untersuchungen von M. Bürger und seiner Schule bedeutungsvoll, wonach innige Beziehungen zwischen Gefäßfunktion und -struktur bestehen, also allein durch Änderung physikalischer Größen im Gefäßsystem können Alterungsprozesse beeinflußt werden. Dementsprechend ist die Annahme berechtigt, daß durch Angleichung an physiologische Druck- und Spannungsverhältnisse Umbauprozesse der Gefäßwand gebessert oder zumindest hinsichtlich ihrer Progredienz günstig beeinflußt werden. In diesem Zusammenhang möchten wir, wenn auch zunächst nur mit Vorbehalt, auf unsere zwei Fälle verweisen, bei denen sich der Gefäßbefund am Augenhintergrund unter der Hochdrucktherapie wesentlich gebessert hat. Ob und inwieweit auch eine günstige Beeinflussung der Organfunktion erfolgt, sei dahingestellt.

Unter diesen Aspekten ist auch die immer wieder gestellte Frage zu erörtern, ob bei Hochdruckerkrankungen im Anfangsstadium Präventivmaßnahmen angezeigt und erfolgversprechend sind. Der Nutzen einer geregelten mäßigen Lebensweise, Enthaltsamkeit gegenüber Genußgiften und jeglichen Exzessen wird wohl niemand in Abrede stellen. Darüber hinaus möchten wir aber auch eine entsprechend dosierte medikamentöse Behandlung befürworten, wobei allerdings das Prinzip des „nil nocere“ in noch strengerem Maße als bei den fortgeschritteneren Krankheitsbildern zu beachten ist. Wir glauben auf Grund unserer Beobachtungen, das von uns erprobte Kombinationspräparat auch hier empfehlen zu können.

DK 616.12 - 008.331.1 - 085

Schrifttum: Arnold, O. H. u. Bock, K. D.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 565, 879. — Balansard u. Delphaut: Rev. Physiothérap., Paris (1953), S. 128. — Bein, Groß, Tripod u. Meier: Schweiz. med. Wochenschrift, 83 (1953), S. 336. — Bilecki, G.: Hoher Blutdruck. Fischer, Jena (1955). — Breu: Wien. med. Wschr., 103 (1953), S. 683. — Bürger, M.: Altern und Krankheit. 3. Aufl., VEB G. Thieme, Leipzig, z. Z. im Druck. — Capretti, G.: Journ. clin. Med. (1948), H. 5 u. 4. — Emlet, Grimson u. Metcalf: Amer. J. Med., 11 (1951). S. 241. — Fishberg: J. Amer. Med., 137 (1948), S. 670. — Hoobler u. Mitarb.: Pharm. Rev., 5 (1935), S. 135; J. Clin. Invest., 30 (1951), S. 651. — Jardon, P.: Doct. Pharm. Lyon (1942). — Jarisch, A.: Wien. klin. Wschr., 145 (1939), S. 185. — Kaeser, O.: Gynaecologia, 35 (1953), S. 258. — Kisch: Wien. Arch. inn. Med. (1924), S. 9. — Krayer u. Mitarb.: Physiol. Rev., 26 (1946), S. 383. — Kylin: Der Blutdruck des Menschen. Steinkopff, Dresden-Leipzig (1937). — Mandl, F.: Blockade u. Chirurgie d. Symp., Wien (1953). — Mazet: Gaz. méd. France, Jan. (1938). — Moldenschardt: Med. Mschr. (1954), S. 402. — Müller, J. M., Schlittler, E. u. Bein, H. J.: Experientia, 8 (1952), S. 338. — Müller, O. u. Parisius: Die Blutdruckkrankheit. Encke, Stuttgart (1932). — Peet, M. M.: zit. n. Bilecki. — Rothlin, A. u. Cerletti, A.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 137. — Sarre, H.: Dtsch. Arch. klin. Med., 192 (1944), S. 67. — Sarre, H.: Dtsch. med. J., 4 (1953) S. 304. — Scheller, E. F.: Med. Klin., 50 (1955), S. 327. — Schimert, G.: Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 36. — Schimmler: zit. b. Schimert. — Schneller, P.: Hippokrates, 24 (1953), S. 476. — Schwarz, Th.: Medizinische (1954), S. 1387. — Spaeth u. Gruber: zit. n. Uhlenbroock. — Volhard, F.: Nieren und ableitende Harnwege. Handbuch d. Inn. Medizin. 2. Aufl., Band II, (1929), S. 1759. — Uhlenbroock, K. u. Mulli, K.: Arzneimittelforschung, 3 (1953), S. 130. — Weiß, A.: Arch. Kreisl.forsch., 18 (1952), S. 301. — Wezler, K.: Zschr. Kreisl.forsch., 27 (1935), S. 721. — Wilbrandt, R.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 142. — Zenker, R.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 54 (1948), S. 174.

Summary: After a brief discussion of the pharmacology of depressoric substances the authors emphasize the depressoric effect of extr. foliae olivae and the advantages, which the combined preparations yield because of their potentiating effect, and of their unimportant side-effects. Own experiences with the combined preparation "olivaria" which contains extr. foliae olivae, extr. rauwolfia serp., extr. ammi visnagae, veratrum album and rutin are reported on. These experiences concerned a group of 88 partly ambulatory and partly hospitalized patients. Classifying the results in those concerning essential hypertension and those caused by renal disorders a clear improvement was noted in 78,6% of the first group. The maximum of a fall of blood pressure was 31 mm Hg. and was generally attained after 2 weeks of treatment. In the group of nephrogenic hypertension only 23,5% of the patients showed improvement. In opposition to the first group this result could not be statistically ascertained. Therapeutic results obtained with the preparation olivaria were compared with the results of two groups of patients. One group were those hypertensives who showed response to the usual measures of hospital treatment. The other group were hypertensives who were admitted to hospital for treatment of some other illness. In the latter group the fall of blood pressure was brought about only by change of milieu, rest in bed, and diet.

The authors could demonstrate that the effect of an ambulatory treatment is equal to that hitherto obtained by the usual treatment in hospital. It was also shown that in regard to effect on blood pressure and on the general well being of the patient the above mentioned treatment is preferable to the more general measures, such as rest in bed, change of milieu, and diet.

Finally, the authors come to the conclusion that the combined preparation olivaria results in a genuine fall of blood pressure in 75% of patients with essential hypertension. In those patients suffering from nephrogenic hypertension, the results and prospects are less favourable. The preparation is suitable for a continuous ambulatory treatment, as it only seldom causes unpleasant side-effects. It is very effective when administered perorally. Sudden and therefore dangerous fall of blood pressure never occurs. The maintenance dosis can without difficulty be determined during ambulatory treatment.

Résumé: Après avoir donné un bref aperçu sur la pharmacologie des substances dépressives, on décrit les avantages d'une préparation «olivaria» contenant de l'extrait de feuille d'olivier dont on a découvert l'action dépressive sur la tension sanguine il y a quelques années. L'olivaria contient en plus de l'extrait de feuille d'olivier, de l'extrait de rauwolfia serpentina, de l'extrait d'ammi visnagae, du veratrum album et de la rutine. Cette combinaison a un effet renforçateur et n'a que peu d'effets accessoires; elle a été essayée chez 88 malades ambulants ou hospitalisés. Pour pouvoir mieux juger de l'effet on a divisé les malades hypertendus en deux groupes: les hypertensions essentielles et les hypertensions d'origine rénale. Chez les malades présentant une hypertension essentielle on a eu une amélioration nette dans 78,6% des cas. Le maximum de diminution de la tension moyenne était d'environ 31 mm de Hg et était atteint à peu près deux semaines après le début du traitement. Dans le groupe des hypertensions néphrogènes on a eu 23,5% d'amélioration, mais cette diminution de la tension n'était pas statistiquement significative dans ce groupe, alors qu'elle l'était dans le premier. On a comparé les résultats du traitement à l'olivaria avec ceux qu'on a obtenu avec les méthodes utilisées habituellement jusqu'à présent chez les hypertendus hospitalisés ainsi que chez des hypertendus qui ont dû être hospitalisés pour d'autre raisons et chez lesquels on peut par conséquent attribuer uniquement la diminution de la tension à un changement de milieu, au repos au lit et au régime. On a ainsi pu montrer que le traitement ambulatoire à l'olivaria était aussi actif qu'un traitement à l'hôpital selon les méthodes usuelles et que ce traitement était nettement supérieur, quant à son action sur la tension sanguine et son effet subjectif aux mesures générales telles que repos au lit, changement de milieu et régime.

Nous pouvons donc dire en nous basant sur nos examens que la préparation combinée olivaria provoque réellement une diminution de la tension sanguine dans 75% des cas des hypertensions essentielles. Dans les hypertensions d'origine rénale les chances d'amélioration sont beaucoup moindres mais on peut toujours faire un essai. La préparation s'adapte bien à un traitement continu ambulatoire parce qu'elle ne produit que rarement des phénomènes désagréables, qu'elle est active par la bouche, qu'elle ne provoque pas de chute dangereuse de la tension et qu'on peut sans difficulté mettre le traitement au point et établir la dose d'entretien ambulatoirement.

Anschr. d. Verff.: Leipzig C 1, Med. Univ.-Klinik, Johannisallee 32.

Aus der Inneren Abteilung (Chefarzt: Dr. med. *Fr. Oehr*) und der Dermatologischen Station (Leitender Arzt: Dr. med. *H. Wendeborn*) der Kreiskrankenanstalten „Fritz-König-Stift" Bad Harzburg

Über die Wirkungsweise und die Anwendungsmöglichkeiten eines Depot-Cortison-Ester-Gemisches in der Behandlung verschiedener chronischer Krankheiten

(Ein klinischer Erfahrungsbericht aus Gebieten der Inneren Medizin und der Dermatologie)

von Drr. med. *Herbert Würdinger* und *Herbert Wendeborn*

Zusammenfassung: Unter Verwendung der neuesten Literatur wird ein kurzer Überblick über die Wirkungsweise des Cortison gegeben. Die sich ergebenden Überlegungen lassen ein Cortison mit protrahierter, kontinuierlicher und stabilisierter Wirkung fordern. Es wird ein Estergemisch von Cortison-Oenanthat und Cortison-Undezylat vorgestellt, das dieser Forderung nach einem Depot-Cortison entspricht. In $1^1/_2$jähriger Beobachtungszeit wurden an 18 Pat. 49 Anwendungen dieses Depot-Cortison durchgeführt. Das Material umfaßt verschiedene chron. Krankheiten aus dem Gebiet der Inneren Medizin und der Dermatologie. Vergleichsmöglichkeiten aus der Literatur und aus eigener Erfahrung weisen daraufhin, daß in vielen Fällen die Cortison-Wirkung entscheidend von der Kontinuität seines Blutspiegels abhängt. Die Behandlung mit hohen Depot-Cortison-Dosen über längere Zeit hat zu keinen nennenswerten unerwünschten Nebenerscheinungen geführt. Auch bei Herzinsuffizienten und Diabetikern ist unter klinischer Kontrolle eine Behandlung möglich. In verschiedenen Fällen war die Behandlung mit Depot-Cortison lebensrettend. Gegenüber der Therapie mit Cortison-Azetat (z. B. Dosierung nach Sulzberger) hat Depot-Cortison den Vorzug größerer Wirtschaftlichkeit — ganz abgesehen von der erwähnten besonderen Wirkungsweise, der einfacheren Applikation und dem langsamen Abklingen seines Effektes, wodurch die Gefahr von Kreislaufstörungen infolge brüsken Wirkungsabfalles (Keeton) ausgeschlossen wird. Dem Depot-Cortison ist infolge seiner besprochenen Eigentümlichkeiten vielfach auch der Vorzug zu geben vor dem stärker wirksamen Metacortandralone und Metacordandracin. Sind in der Depot-Cortison-Therapie auch bestimmte Kautelen zu beachten, so ist das kein entscheidender Nachteil gegenüber Prednisolone oder Prednison, da das Vorkommen unangenehmer Begleiterscheinungen auch bei diesen beiden neuen synthetischen Steroiden beschrieben ist (18).

Seit der Darstellung des Cortisons (CO) aus Rinder-NNR durch Reichstein bzw. Kendall und seit den Berichten von H e n c h (1) und Mitarbeitern ist die **CO-Literatur** fast unübersehbar angewachsen. Als sicher fundiertes Wissen kann aber jetzt angenommen werden, daß der HVL durch das ACTH regulatorisch auf die Hormonproduktion der NNR einwirkt. Der Vorgang ist der einer humoralen Selbstregulierung, d. h. die ACTH-Sekretion der Hypophyse wird durch den Bluttiter der Kortikosteroide umgekehrt proportional gesteuert (2). Dem NNR-Hormon fällt im Falle einer Bedrohung des Organismus durch exogene oder endogene Einflüsse die Bewahrung des Stoffwechselgleichgewichtes zu (3). Es sensibilisiert den Organismus und ermöglicht entsprechende Abwehrreaktionen. Auf den KH-Stoffwechsel wirken die NNR-Hormone im Sinne vermehrter Glykogenbildung auf Kosten der Fett- und Eiweißreserven. Am Pankreas kommt es zu reaktiver Funktionssteigerung mit verminderter Insulinabgabe, in der Folge Hyperglykämie und Glykosurie (4). Der Eiweißkatabolismus des CO und die gleichzeitige Eiweißaufbauhemmung führen zur negativen N-Bilanz. Kochsalzretention, negative Kalium-, Kalzium- und Phosphorbilanz sind die Folge der CO-Wirkung auf Wasser- und Mineralhaushalt (5, 6). Der Schwerpunkt der Stoffwechselbeeinflussung liegt aber auf der Störung der Proteinsynthese. Hiervon wird Mesenchym mehr betroffen als Parenchym. Eine allgemeine Hemmung mesenchymaler Reaktionen ist die Folge. Die Veränderung der Reaktionslage hält jedoch meist nur für die Dauer der CO-Behandlung an. Entsprechend ist die Therapie mit NNR-Hormonen eine Substitutionsbehandlung mit dem Ziel einer möglichst gleichmäßigen Hormonblutkonzentration über bestimmte Zeit, da die kontinuierliche Zufuhr eines Hormones einen die Reaktion des Zielorganes potenzierenden Faktor darstellt. Die endokrin gesteuerten Organe werden ja auch physiologischerweise durch kleinste, aber stetig einwirkende Hormonblutkonzentrationen gesteuert (7, 8, 9, 10). In der Bemühung um Verbesserung der CO-Therapie mit dem Ziel der Verlängerung, Kontinuität und Stabilisierung der Hormonwirksamkeit wurden verschiedene Wege vorgeschlagen. Jedoch läßt sich mit peroralen oder injizierbaren Einzelgaben die ideale kontinuierliche Wirkung nur sehr schwer erreichen.

In der Verfolgung dieses Zieles kam es zur Entwicklung einer **Depotform des CO,** wie sie durch K. J u n k m a n n (11) gefunden wurde. Es handelt sich um ein Cortison-Ester-Gemisch von Cortison-Oenanthat und Cortison-Undezylat. Im Gegensatz zu den bisher gebräuchlichen Kristallsuspensionen liegt eine echte Lösung des Hormons in einem Gemisch von Rizinus-

öl und Äthyllaktat vor[1]). Die Vorzüge des Depot-CO gegenüber CO-Azetat sind von H. H. Krüger beschrieben worden (12). An dieser Stelle soll nun ein klinischer Bericht über die therapeutischen Möglichkeiten des Depot-CO auf verschiedenen Indikationsgebieten gegeben werden.

Behandelt wurden mit insgesamt 49 Anwendungen von Depot-Cortison: Polyarthritis rheumatica (6), Asthma bronchiale (5) — davon ein Fall mit gleichzeitig bestehendem nephrotischem Syndrom und ein zweiter Fall mit schwerstem allergischem Schock —, Bronchiektasie (1), chronisch-endogenes Ekzem (2), Dermatitis herpetiformis Duhring (1), Dermatitis exfoliativa generalisata Wilson-Brocq (1), sekundär infiziertes Ekzem (1), schwere Arzneimittelallergie (1). Zur Behandlung wurden fast ausschließlich Pat. ausgewählt, die seit mehreren Jahren mit den üblichen Mitteln und Methoden ziemlich erfolglos behandelt worden waren. 3 Patienten waren unter 40 Jahre, 7 Patienten zwischen 40 und 60 Jahre und 8 Patienten über 60 Jahre alt.

Bei 18 Behandlungsfällen ist nur in einem Fall kein Erfolg erzielt worden. Es lag hier eine Unterdosierung vor. Ein weiterer Fall entzog sich sicherer Beurteilung, da Patient eine geordnete Behandlung durch schwere Diätfehler in Frage stellte. Eine echte Therapieresistenz wurde in keinem Fall beobachtet. Vergleichsmöglichkeiten zwischen Depot-CO und CO-Azetat boten sich uns zwar nicht in parallelen Behandlungsreihen, doch hatten wir früher eine Anzahl von schweren Polyarthritisfällen mit CO-Azetat behandelt und dabei den raschen Wirkungsabfall, die Rezidive und die damit verbundenen schweren Depressionen der Patienten erleben müssen.

In 1½jähriger Beobachtungszeit haben wir bei den mit Depot-CO behandelten Kranken solche Ereignisse nicht erlebt. Es kam vielmehr in allen Fällen zu einem schnellen Wirkungseintritt, meist innerhalb 24 Stunden p. inj., die optimale Wirkung hielt 10—14 Tage an und anschließend klang der Hormoneffekt langsam aus.

Vor Beginn und während der Behandlung wurden folgende **Kontrollen** vorgenommen:

1. BKS.
2. Eosinophilenreaktion im peripheren Blut und bei Hautkranken z. T. aus dem Sekret von Hautbläschen.
3. Verhalten der Leuko- und Lymphozyten, Thrombo- und Retikulozyten.
4. Zuckerstoffwechselreaktion.
5. Kontrollen von Blutdruck und klinischem Gesamtbild.

Ernährung mit kochsalzarmer und kaliumreicher Kost, zusätzlich 3—4 g Kaliumchlorid und 500 mg Vitamin C täglich. Die **Einzeldosen** Depot-CO waren 1250, 1000, 750 und 500 mg. Beginn allgemein mit hoher Initialdosis (1000—1250 mg) und im Durchschnitt nach 12 Tagen Intervall Wiederholung mit einer um 250 mg niedrigeren Menge. In der Art wurde verfahren, bis die Menge ermittelt war, die gerade noch ausreichte, um keine neuen Krankheitssymptome auftreten zu lassen. Häufig wurde die Behandlung abgeschlossen mit einer über 2—3 Tage ausgedehnten Applikation von insgesamt 100—120 I.E. ACTH zur Stimulierung der NNR. In den Fällen, in denen sich eine über die stationäre Behandlungszeit hinausgehende Substitution von NNR-Hormonen als notwendig erwies, gaben wir dehydriertes CO 5—10 mg täglich peroral. Nach den bisherigen Erfahrungen glauben wir uns der Ansicht Kinsells (13) anschließen zu können, wonach CO-Therapie bei eiweiß- und kaliumreicher Diät, Kochsalz- und KH-Einsparung als jahrelange „Blockadetherapie" vertragen wird.

Entgegen einer verbreiteten Ansicht gewannen wir den Eindruck, daß **Myokardinsuffizienz** und Diabetes mellitus nicht zu den unbedingten Kontraindikationen der CO-Behandlung gehören. Von einigen Autoren (14) wird Substitutionsbehandlung mit Glukokortikosteroiden bei gewissen Herzkrankheiten empfohlen, da gerade chronisch Herzkranke Symptome zeigen, wie sie von der NNR-Insuffizienz her bekannt sind. So werden bei überlasteten, aber noch kompensierten Herzen NNR-Hypertrophien — bei dekompensierten Herzen aber NNR-Atrophien beobachtet. Durch CO-Substitution kann bei gleichzeitigen Vitamin-C-Gaben der Stoffwechsel des dekompensierten Herzens verbessert werden.

Bei unter Insulin kompensiertem **Diabetes mellitus** kann bei überschießender Insulingabe und stationärer Kontrolle ohne Risiko CO gegeben werden. Es kommt sogar zu Synergismus Insulin-Cortison. Seneca (15) hat experimentell festgestellt, daß Insulin die Umwandlung von Doca in Glukokortikoide fördert. Im Tierversuch stieg bei Insulingaben der Hormonspiegel im NNR-Venenblut an. Durch Steigerung der physiologischen NNR-Aktivität wird die CO-Wirkung verstärkt und zugleich eine NNR-Atrophie verhindert (3). Henderson (16) hat auf Grund dieser biochemischen Erkenntnisse CO- und Insulinbehandlung kombiniert. Wir haben diese Kombination ebenfalls mit gutem Ergebnis durchgeführt. Weder bei der CO-Behandlung von Herzinsuffizienten, noch bei der von Diabetikern haben wir gefährliche Komplikationen erlebt.

Bei den mit Depot-CO behandelten **Hautkrankheiten** steht die antiallergische Wirkung stark im Vordergrund. Grässer (5) gibt mit Zitaten einschlägiger Autoren einen Überblick über den Einfluß von CO auf das Hautorgan:

„Nach Good kommt der Jonenverschiebung zu Gunsten des Kalzium antiallergische Bedeutung zu. Sulzberger bemerkte, daß Hauttemperatur, Schweißsekretion und Umlaufgeschwindigkeit in den peripheren Blutkapillaren unter CO-Einfluß erhöht, die Talgsekretion herabgesetzt wird. Studer fand, daß auf verschiedenartige Proliferative Reaktionen im Mesenchym und ektodermal-epithelialen Gewebe CO hemmend wirkt. Leith und Anderson stellen fest, daß CO auf Hautreaktionen zellulärer Genese gute, auf solche vasomotorischen Charakters wenig Wirkung hatte."

Kasuistik

A. Behandlungsfälle der medizinischen Abteilung

1. 6 an **Polyarthritis rheumatica** Erkrankte, prognostisch, ungünstige Fälle:

Bei allen seit Jahren chron. Gelenk-Rheuma. Alle über 60 J. alt. Bei 3 von ihnen bestand ein Diabetes mellitus. Verschiedene vorhergegangene Behandlungen — u. a. mit Salizylaten, Na-Butazolidin, Goldpräparaten — ohne Besserung. Bei fast allen Pat. waren die großen Gelenke bilateral betroffen, bei 3 Fällen auch die kleinen Gelenke. Behandlung bei allen Kranken beginnend mit 1000 mg Depot-CO. Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit bei einem viel beschäftigten Kaufmann nach 1 Inj., bei 2 Hausfrauen nach 2 Inj. zu je 1000 mg in dem einen Fall, nach 6 Inj. zu 2 × 1000, 1 × 750 und 3 × 500 mg im anderen Fall. Bei der letzten Pat. in dem der Behandlung folgenden Jahre noch 2 × rheumatische Schübe, die jeweils nach einmaliger Inj. von 1000 mg Depot-CO abklangen. Bei dieser Frau hatte u. a. vor der Behandlung neben Bewegungseinschränkung der Extr. und des Kopfes auch hochgradige Behinderung der Mandibulargelenke bestanden. Nach Abschluß der Behandlung, ergänzt durch Bäder, Moorpackungen und Massagen, waren diese 3 Pat. schmerzfrei, Gelenke abgeschwollen, BKS stark zurückgegangen. Verhalten von Thrombo- und Retikulozyten war nicht wesentlich beeinflußt, Leuko- und Eosinopenie, die als Zeichen der Überdosierung aufgefaßt werden, wurden nicht beobachtet. Veränderungen im KH-Stoffwechsel, Blutdruckanstieg und Ödeme sind nicht aufgetreten.

Bei den 3 anderen Kranken war der Erfolg nicht so befriedigend. Jedoch war hier kaum mehr zu erwarten, als daß weitgehende Schmerzfreiheit erzielt werden konnte. Bei diesen 3 Pat. bestand jedoch außerdem ein Diabetes mellitus. Davon waren 2 insulinbedürftig, der 3. nur diätetisch eingestellt. Die beiden insulinbedürftigen Diabetiker zeigten unter Depot-CO eine Erhöhung der Harnzuckerausscheidung und der Blutzuckerwerte. Bei angepaßter Insulindosierung ausreichende Kompensation. Der nicht insulinbedürftige Kranke wies unter Depot-CO weder verstärkte Harnzuckerausscheidung noch Anstieg des Blutzuckerspiegels auf.

2. 5 Patienten mit **Asthma bronchiale,** davon 2 im status asthmaticus moribund. Depot-CO erwies sich eindrucksvoll und in den letztgenanten Fällen als lebensrettend. Die kurzgefaßten Krankengeschichten der beiden Schwerkranken seien vorangestellt:

I. Mathilde W. 61, seit vielen Jahren schweres Asthma bronchiale, im Laufe des letzten Jahres 3 bis 4 × tägl. schwere Anfälle, die bis zu zeitweisen Absencen führten. Anläßlich eines schweren Asthma-

[1]) Dieses Cortison-Ester-Gemisch wird von der Schering A. G. unter dem Namen „Scheroson-Depot" hergestellt.

anfalles stat. Aufnahme. Pat. machte moribunden Eindruck. Bild der Agonie. Auf Strophanthin keine Reaktion, Nor-Adrenalin intrakardial brachte Herztätigkeit wieder in Gang, Poliomatbehandlung. Nach ca. 15 Min. setzte Atmungseigenrhythmus ein. 100 mg CO-Azetat (Scheroson) und am nächsten Morgen Einleitung der Depot-CO-Behandlung mit 1250 mg. Am gleichen Tag noch ein leichterer Asthmaanfall, der durch eines der üblichen Asthmamittel kupiert werden konnte. Von da ab blieb Pat. auch bei ungünstiger Witterung anfallsfrei. Nach 12 Tagen 1000 mg Depot-CO und tägl. 2 ×8 I.E. Alt-Insulin. Erstaunliche Roborierung. Pat. fühlte sich wohl, blieb anfallsfrei, auch keine Belastungs-Dyspnoe. Wirkung des letzten CO-Depots nach 20 Tagen noch nicht abgeklungen, d. h. Pat. ist in diesem Zeitraum weiter beschwerdefrei geblieben. Nach Entlassung in ihr altes Milieu Haltungsbehandlung mit dehydriertem CO 2 × tägl. 5 mg. Beurteilung des Dauererfolgs ist wegen der Kürze der Zeit noch nicht möglich, jedoch schien die physiologische kontinuierliche Wirkung des Depot-CO lebensrettend zu sein.

II. Alfred N. 50, während der letzten Jahre ständig wegen Asthma in Behandlung. 4 Wochen vor Krankenhausaufnahme erhebliche Verschlechterung. Mittelgroßer Mann, ausreichender EZ, Atmung in Ruhe angestrengt und unter Zuhilfenahme der auxiliären Atemmuskulatur. Exspirium verlangsamt, Lungengrenzen tiefstehend, über beiden Feldern leises Giemen. Rö.-logisch Emphysem, Trübung der li. Spitze, vereinzelte Fleckschatten im li. Oberfeld, beide Hili Stauungszeichnung. Herz re. verbreitert, im Ekg. Zeichen der Rechtsherzschädigung. Wegen eitriger Emphysem-Bronchitis Omnamycin- und Inhalationsbehandlung. Fortschreitende Verschlechterung mit hochgradigen asthmatischen Beschwerden, schließlich zeitweilige Benommenheit, psychische Alteration mit Neigung zu unkontrollierten Handlungen. Pat. wirkte moribund. In diesem Zustand Versuch mit 1250 mg Depot-CO und stündlichen Gaben verschiedener Kreislaufmittel. Innerhalb weniger Tage erstaunliche Besserung. Nach 12 Tagen nochmals 1000 mg Depot-CO. Abschließend über 4 Tage insgesamt 95 I.E. ACTH. Stützung des Herzens mit Digitalis. Pat. konnte zuletzt ausgedehnte Spaziergänge und intensive Atemgymnastik betreiben. Auch nach der aktiven Therapie blieb der Zustand weiter im Rahmen des „organisch-Möglichen" durchaus befriedigend, wenn auch eine gewisse Witterungsabhängigkeit bestehen blieb. BKS bei Entlassung 3/5, im Blutbild Vermehrung der Erys auf 6 Mill. Auch in diesem Falle kann von lebensrettender Wirkung des Depot-CO gesprochen werden.

Nachstehend der Bericht über 3 **leichtere Asthmafälle:**

III. Frau St. 51, Asthmaanamnese seit der Kinderzeit. Diagnose: Asthma bronchiale mit Lungenemphysem und Broncho-Pneumonie. Nach Behandlung der Pneumonie 1000 mg Depot-CO, worauf es zu merklicher Erholung und Verringerung der Anfallsbereitschaft kam. Am 12. Tag p. inj. Stimulierung mit ACTH in üblicher Weise. Pat. kam danach auch bei schlechter Wetterlage mit 2 Asthmolysin-Tabl. aus. In einem Beobachtungszeitraum von mehreren Wochen nach der stat. Behandlung hatte die Pat. bei normaler Lebensweise keine asthmatischen Beschwerden mehr.

IV. Ingeborg R. 39, Asthmaanamnese seit 10 Jahren. Dürftiger EZ und KZ, vorzeitig gealtert, exspiratorische Dyspnoe, Lippen-Zyanose, gelblich-graues Hautkolorit. Thorax emphysematisch starr. Giemen und Brummen über beiden Lungen, Herz bds. verbreitert, Ekg. P-pulmonale. Teigige Ödeme an beiden Beinen und Anasarka des Rückens. Hypalbuminämie und Verschiebung der Globuline zu Gunsten der Alpha 1 und 2 Globuline. Weltmann-Band verkürzt. Esbach 20 pro Mill. Im Harn-Sediment hyaline Zylinder. Leukozytose 22 400, Stabkernige 13%, Lymphos 11%. Diagnose: Broncho-Pneumonie bei Emphysem-Bronchitis und Asthma bronchiale, nephrotisches Syndrom. Nach Abklingen der Broncho-Pneumonie und Herzbehandlung mit Cordalin-Strophanthin insgesamt 5 Inj. Depot-CO zu 1 × 1250 und 4 × 1000 mg. Bei Abschluß der Behandlung BKS erheblich zurückgegangen, Elektrophoresekurve normal. Albuminurie 3 bis 4 pro Mill. Esbach, Blutbild normal. Mehrere Wochen keine Asthmaanfälle. Nach dieser Besserung stellte Pat. die Therapie durch vorsätzliche Diätfehler und Nichtbefolgen der ärztlichen Vorschriften in Frage. Wiederauftreten der Ödeme, zeitweise Atemnot, die von der psychisch alterierten Pat. deutlich übersteigert wurde. Es kam — wie auch schon vor der CO-Behandlung — zu psychotischen Schüben, die Verlegung auf eine psychiatrische Abteilung erforderlich machten.

V. Bei einer Asthmatikerin 64, hatte die Anwendung von Depot-CO keinen Erfolg. Es war hier mit 250 mg sicherlich unterdosiert worden.

3. Ida Ph. 60, war nach fieberhafter Erkältung bei asthmatoider Emphysem-Bronchitis an einer erworbenen Bronchiektasie und rechtsventrikulärer Kammerüberlastung des Herzens erkrankt. Nach einer Badekur weitere Verschlechterung, hochgradige Atemnot, Herzjagen, Herzdruck, dick eitriger Auswurf. Aufnahmestatus: Stark reduz. AZ, hochgradige Dyspnoe, Lippen-Zyanose, Pulsfrequenz 120/Min., Temperatur 37,0, im Ekg. P-pulmonale. Durchleuchtung und Aufn. der Lunge ergab fleckige und streifige, teils flächenhafte Verdichtungen re. und mehrere kleine Rundschatten im li. Unterfeld, re. Zwerchfell schlecht beweglich. BKS 81/99, Leukozytose 34 200, 24% Stabkernige, Lymphozyten 8%. Tägl. morgens Expektoration von 70 bis 80 ccm dick eitrigen Dreischichtensputums. In den ersten Tagen Temperaturanstieg bis 39,8 bei Vermehrung von Serumbilirubin und Harn-Ubg. Wiederholte Untersuchung auf Tbc. im Ausstrich, Kultur und Tierversuch neg. Nach Ausheilung der Broncho-Pneumonie im Sputum noch reichlich Leukozyten, gram-pos. Kokken, Streptococcus salivarius, Staphylococcus aureus haemolyticus und Bact. coli. Nach Wochen keine Einschränkung der Sputummengen, wiederholte Temperaturzacken, tachykarde Anfälle. Schließlich Behandlung mit Depot-CO. Schon nach der ersten Inj. von 1250 mg bei gleichzeitiger Herzbehandlung mit Digitalis lanata nach 3 Tagen eklatante Besserung und im weiteren Verlauf bei einer Weiterbehandlung von 4 × 1000 mg völlige Beschwerdefreiheit und Wiederherstellung. Kein eitriges Sputum mehr, keine Dyspnoe, BKS 9/21, Blutbild normal. Haltungsbehandlung mit tägl. 2 × 5 mg dehydriertem CO. Dabei in den nächsten Monaten bis zum jetzigen Zeitpunkt beschwerdefrei. Pat. führt allein einen großen Forsthaushalt und ist allen Anforderungen gewachsen.

4. Frieda Sch. 70, wegen Hochdruck mit Serpasil und wegen ischialgiformer Schmerzen bei Spondylosis deformans Impletol- und Novocainausschaltung. Peroral Irgapyrin, zur Nacht jeweils lytischer Cocktail Dolantin-Atosil. Am 12. Behandlungstag plötzlich Purpura an Brust, Armen und Beinen, Lid- und Glottisödem. Ansteigen der Eosinophilen auf 8%. Auf verschiedene Antihistamin-Präparate keine Besserung. Schließlich 500 mg Depot-CO. Nach 8 Std. deutliche Besserung, nach 24 Std. akute Symptome völlig abgeklungen, Purpura abgeblaßt, Eos 1%. Bemerkenswert war hier, daß die einmalige niedrige Dosis von 500 mg Depot-CO einen vollen therapeutischen Effekt brachte.

B. Behandlungsfälle der **dermatologischen** Abteilung

1. Elfriede K. 34, c h r o n. E k z e m, das trotz wiederholter amb. und stat. dermatologischer Behandlung nicht überzeugend beeinflußt werden konnte. Vorbehandlung mit Teerderivaten, Rö.-Oberflächenbestrahlungen und Eigenblut-Inj. ohne Erfolg. Zunehmendes Spannungsgefühl, Juckreiz, Nässen am Halse. Die Haut am Gesicht und Hals, Brust, Rücken, beiden Armen und Kniekehlen zeigte Rötung, Schuppung und am Hals und in beiden Ellenbeugen Lichenifikation. Kratzeffekte bewiesen den starken Juckreiz. Im Blutbild 18% Eosinophile. Zähne und Tonsillen nicht herdverdächtig. Bakteriolog. Stuhluntersuchung: Bact. coli entartet, Bact. paracoli, Bact. proteus, sowie Anzeichen entzündlicher Veränderungen der Darmschleimhaut. Behandlung beginnend mit 1250 mg Depot-CO und dann in 10tägigen Intervallen fallend 1000/750/500 mg. Bereits 2 Tage nach der ersten Inj. Verringerung der quälenden Juckattacken. Nebenher Verabreichung von Aletobiose und Colivit zur Regeneration der Darmflora. Hautdiät. Äußerlich Salbenbehandlung mit indifferenten Salben. Bei Entlassung war die Haut bis auf leicht schuppende Bezirke in beiden Ellenbeugen glatt und geschmeidig. Subj. Wohlbefinden, kein Juckreiz mehr. 5% Eosinophile.

2. Willi St. 48, D e r m a t i t i s e x f o l i a t i v a g e n e r a l i s a t a s u b a c u t a W i l s o n B r o c q. Das schwere Krankheitsbild imponierte durch Verdickung und Spannung der Haut, Gesichtszüge unbeweglich, Haar stark gelichtet, Augenlieder extropioniert, Konjunktivitis, Zunge himbeerfarben, Mundschleimhaut düsterrot. Auffallende Heiserkeit infolge Schleimhautbeteiligung der unteren Abschnitte des Respirationstraktes. Intensive entzündliche Veränderungen an Zehen- und Fingernägeln, sowie ausgedehnte großblätterige Schuppung der gesamten Haut. Im Blutbild 18 400 Leuko und typisch hohe Eosinophilie mit 35%. Auffallende Darmstörungen mit häufigen dünnen Stuhlentleerungen. Dysbakterien mittleren Grades.

Pat. war vorher anderenorts mit Antibiotika und Sulfonamiden behandelt worden, ohne daß die septischen Temperaturen oder der Hautbefund beeinflußt worden wäre. Antihistaminika blieben wirkungslos. Nach CO-Azetat erfolgte überzeugende Beeinflussung des Krankheitsbildes. Trotz langsamen Ausschleichens kam es jedoch zum Rezidiv mit neuerdings bedrohlichen Erscheinungen w. o. beschrieben. Eine ähnlich günstige Beeinflußung der Krankheit sahen wir dann nach ACTH in der üblichen Dosierung. Aber auch hiernach kam es bald zum Rezidiv mit Wiederholung der geschilderten Erscheinungen. Es folgte dann Behandlung mit Depot-CO 1000 mg und weiter in 10tägigen Intervallen 750/500/500 mg. Bereits nach der I. Inj. überzeugende Besserung. Die vorher hohen Temperaturen (40,0) klangen ab, Eos auf 9% zurückgegangen, Heiserkeit ließ nach, Schuppenbildung ging auffallend zurück. Bei der Weiterbehandlung weitere Besserung des Hautbefundes. Bei Entlassung 9800 Leuko, die BKS, die sonst Mittelwerte von 50/70 gezeigt hatte, war noch 9/22. Nachuntersuchungen nach Monaten und zuletzt nach 1½ Jhr. ergaben,

daß Pat. frei von Haut- und Schleimhauterscheinungen geblieben war. Restbefund war trockene Beschaffenheit der Rücken- und Brusthaut und Schwächegefühl. Bemerkenswert ist in diesem Fall, daß CO-Azetat und ACTH zwar die bedrohlichen Haut- und Schleimhauterscheinungen, sowie den AZ bessern konnten, daß es jedoch nach Ende der Therapie schnell zu schweren Rezidiven kam. Erst unter Depot-CO kam es nach schnellem Abklingen der akuten Symptome zu einem Dauererfolg.

3. Hanna W. 16, akute Exazerbation eines endogenen Ekzems. Jahrelange fachärztliche Behandlung u. a. auch mit Rö.-Oberflächenbestrahlungen waren ohne Dauerbeeinflussung des Hautleidens vorhergegangen. In letzter Zeit alarmierende Hauterscheinungen und quälender Juckreiz. Nach der 1. Inj. von 1250 mg Depot-CO Rückbildung. Im weiteren Verlauf völliges Abklingen der akut entzündlichen Erscheinungen. Infiltration und Lichenifikation der chron. veränderten Hautbezirke bedeutend geringer. Entlassung in befriedigendem Zustand nach relativ kurzer Verweildauer.

4. Adolf I. 76, Dermatitis herpetiformis Duhring. Wiederholt klinische Behandlung vorhergegangen. Nach radikaler Herdsanierung vorübergehender Erfolg mit Uliron. Bei Aufnahme klassischer Duhringausbruch mit unerträglichen Juckattacken. Auch hier überzeugende Wirkung des Depot-CO, das in üblicher Dosierung gegeben wurde. Schlagartiges Verschwinden des Juckreizes und langsames Abklingen der Hauterscheinungen. Wegen unvollständigen therapeutischen Effektes Nachbehandlung mit Uliron. Ist die schnelle Wirkung des ACTH auf die Mundschleimhautaffektion des Duhring bekannt (17), so war die gleiche Wirkung des Depot-CO hier ebenfalls besonders eindrucksvoll.

5. Fritz K. 59. Seit 12 Wochen stark juckendes, sekundär infiziertes Ekzem. Die üblichen Behandlungsmethoden führten nicht zum Erfolg, weil Pat. stets dem Juckreiz nachgab und immer neue Kratzeffekte setzte. Etwa 6 bis 8 Std. nach 500 mg Depot-CO Verschwinden des Juckreizes. Bei weiterer Anwendung indifferenter Salben und Weizenkleiebädern kam das Ekzem zur Abheilung. Auch in diesem Fall wurde mit einer einmaligen niedrigen Depot-CO-Dosis der entscheidende therapeutische Effekt erzielt. Wesentlich war vor allem die lang anhaltende Wirkung, infolge der es zu keinen neuen Irritationen des Ekzems kam. DK 616 - 036.12 - 085.361.45 Cortison

Schrifttum: 1. Hench et al.: Mayo Clin., 24 (1949), S. 181. — 2. Long, C. N. H.: Recent. Progr. Hormone Res., 1 (1946), S. 99. — 3. Engelhardt-Golkel u. Prosiegel: Medizinische, 6 (1955), S. 216. — 4. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Münch. med. Wschr., 43 (1955), S. 1439. — 5. Grässer, F.: Der Hautarzt, 6 (1955), S. 241. — 6. Sprague, R. G.: J. Amer. Med., 10 (1955), S. 567. — 7. Gordon, E. B.: Lab. clin. Med., 36 (1950), S. 827. — 8. Gordon et al.: Clinical ACTH, 2 (1951), S. 30. — 9. Querido, et al.: Acta Endocrin., 6 (1951), S. 90. — 10. Renold et al.: New English J. Med., 244 (1951), S. 796. — 11. Junkmann, K.: Arch. expr. Path. Pharmk., 3 (1954), S. 280. — 12. Krüger, H. H.: Ärztl. Wschr., 5 (1955), S. 105. — 13. Kinsell, L. W.: Ann. intern. Med., 35 (1951), S. 615. — 14. Pendl, F.: Myokardstoffwechsel. Thieme-Verlag, (1954), S. 194 ff. — 15. Seneca, H. et al.: Science, 112 (1950), S. 524. — 16. Henderson, E. et al.: J. Clin. Endocrin., 11 (1951), S. 119. — 17. Grünberg, v. Grünehagen: Dtsch. med. Wschr., 47 (1954), S. 1752. — 18. Bollet, A. J. et al.: J. Amer. Med. Ass., 158, 6 (1955), S. 459.

Summary: Based on the latest reports in literature the authors give a short survey on the effect of cortisone. The results and reflections obtained point to the necessity for a cortisone preparation with prolonged, continuous and stabilized effect. A mixed ester consisting of cortisone-oenanthate and cortisone-undecylate is described which meets the requirements of a depot-cortisone. The authors report on a follow-up period of $1^1/_2$ years, during which this depot-cortisone was applied 49 times in a group of 18 patients. The investigations concern various chronic diseases from the fields of internal medicine and dermatology. A comparison of own experiences and of those reported on in literature emphasize that in many cases the cortisone effect depends chiefly on the continuity of its blood level. Treatment with high doses of depot-cortisone over long periods revealed no noteworthy undesired side-effects. Also in patients suffering from cardiac insufficiency or diabetes is this therapy possible under clinical observation. In many cases the treatment with depot-cortisone was life saving. Compared with the cortisone-acetate therapy (e. g. dosage according to Sulzberger) depot-cortisone has the advantage of being economical and inexpensive. Other advantages are the simplicity of its application and the slow abating of its effect. Circulatory disturbances due to sudden diminution of effect are thereby avoided. Due to its peculiarities as discussed above, depot-cortisone is preferable to the more strongly effective metacortandralone and metacortandracine. Certain precautionary measures have to be taken during depot-cortisone therapy. However, this is no important disadvantage to the application of prednisolone and prednisone as the occurence of unwanted side-effets has also been observed during the administration of these latter new synthetic steroids.

Résumé: On donne un bref apperçu sur le mode d'action de la cortisone en tenant compte des acquisitions les plus récentes. D'après les considérations qui en découlent, une cortisone à action prolongée, continue et stabilisée semble être la plus indiquée. Un mélange d'esters d'oenanthate et d'undécylate de cortisone remplit ces conditions de cortisone retard. En un an et demi on a utilisé 49 fois cette cortisone retard chez 18 malades. Ce matériel humain comprenait plusieurs maladies du domaine de la médecine interne et de la dermatologie. La comparaison de données relevées dans la littérature et d'observations personnelles montrent que dans beaucoup de cas l'action de la cortisone dépend de la stabilité de son taux dans le sang. Les traitements même avec de hautes doses de cortisone retard n'ont pas donné lieu à des phénomènes accessoires indésirables. On peut aussi traiter sans inconvénient les cardiaques et les diabétiques à la cortisone en les gardant sous contrôle médical. Le traitement à la cortisone a sauvé à plusieurs reprises la vie de malades. La cortisone retard a des avantages par rapport à l'acétate de cortisone (en dosant p. ex. suivant le schéma de Sulzberger): le traitement est plus économique, il est plus simple, la cortisone retard a un mode d'action particulier, cette action ne diminue que lentement après administration, ce qui exclut les dangers de troubles circulatoires par sa brusque diminution (Keeton). L'utilisation de la cortisone retard est aussi souvent préférable à celle de la métacortandralone et de la métacordandracine qui sont plus actives, pour les raisons décrites plus haut. S'il faut malgré tout user de prudence dans le traitement à la cortisone retard, on ne peut pas considérer cela comme un véritable désavantage par rapport à la prednisolone et la prednisone, puisque ces nouveaux stéroïdes de synthèse peuvent également donner lieu à des phénomènes désagréables.

Anschr. d. Verff.: (20 b) Bad Harzburg, Kreiskrankenhaus „Fritz-König-Stift".

Ärztliche Fortbildung

Aus der geburtsh.-gynäk. Abt. des Kantonsspitals Aarau (Chefarzt: Dr. med. *H. J. Wespi*)

Ursachen, Entstehung und Verhütung des endemischen Kropfes*)

von *H. J. Wespi*

Zusammenfassung: Es wird gezeigt, daß es durch die Einführung des jodierten Salzes, des sog. Vollsalzes, in der Schweiz zu einem praktisch vollständigen Verschwinden des endemischen Kropfes bei Neugeborenen, Schulkindern und Stellungspflichtigen gekommen ist und daß auch der endemische Kretinismus verschwunden ist. Das Vollsalz wird als einfaches, sicheres und ungefährliches Mittel zur Verhütung des Kropfes zur allseitigen Verwendung in Endemiegebieten empfohlen.

Dem exogenen Jodmangel dürfte bei der Entstehung des endemischen Kropfes die Hauptrolle zukommen, dementsprechend ist auch die Sorge für eine genügende Jodzufuhr die vordringlichste Aufgabe bei der Kropfbekämpfung.

Die gegenwärtige Auffassung über Kropfursachen und ihre Wirkungsweise, über die Entstehung des endemischen Kropfes und über den Begriff des Jodmangels im Lichte der modernen Erkenntnisse des Jodstoffwechsels und der Regulation der Schilddrüsentätigkeit wird dargestellt.

I. Erfolge der Kropfprophylaxe mit jodiertem Kochsalz in der Schweiz

Die heutige Form der **Kropfprophylaxe mit jodiertem Salz** in der Schweiz geht auf die Amerikaner Marine und Kimball und die Schweizer Hunziker, Bayard und Eggenberger zurück. Marine hatte bei systematischen Jodbestimmungen in tierischen und menschlichen Schilddrüsen festgestellt, daß mit abnehmendem Jodgehalt die Schilddrüsen größer werden. Er nahm an, daß ein gewisses Joddefizit an der

*) Erweitert nach einem Vortrag am 5. deutschen Kongreß für ärztliche Fortbildung in Berlin, 24. Mai 1956.

Schilddrüsenvergrößerung, die wir als Kropf bezeichnen, schuld sei. Marine und Kimball versuchten, durch Jodzufuhr dieses Defizit auszugleichen und damit die Entstehung des Kropfes zu verhüten. Die 1916 in den Schulen von Akron erstmals durchgeführten Jodstöße führten zu einem deutlichen Rückgang in der Kropffrequenz. Von diesen Erfahrungen ausgehend verbreitete sich die Form der Kropfprophylaxe mit Jodtabletten bald in vielen Schulen der Neuen und Alten Welt.

In der Schweiz hatte 1914 Heinrich Hunziker die schon 1850 von Chatin einmal aufgestellte **Jodmangeltheorie des Kropfes** erneut begründet. Bayard nahm die ebenfalls schon früher von Boussingault, Koestl und anderen unternommenen Versuche, das Jod dem Kochsalz beizumischen, unter diesen neuen Voraussetzungen und mit der neuen Dosierung erfolgreich wieder auf. Entscheidend war vor allem auch die Feststellung, daß Jod gelegentlich natürlicherweise im Kochsalz vorkommt. Die vorher unverständlich gebliebene Beobachtung, daß im Kanton Waadt die Stellungspflichtigen sozusagen kropffrei, im unmittelbar anstoßenden Kanton Freiburg aber stark verkropft waren, fand durch diese Feststellung plötzlich eine plausible Erklärung. Der Kanton Waadt bezog sein Salz aus der Saline Bex, in welcher in einzelnen Soleproben sich Jod nachweisen ließ, während der Kanton Freiburg jodfreies Salz aus der Rheinsaline erhielt.

Mit diesem „Naturexperiment" hatte die Natur nicht nur gewissermaßen selber den Weg zur Kropfverhütung gezeigt, sie hatte auch zugleich die Wirksamkeit und Ungefährlichkeit des jodhaltigen Kochsalzes bewiesen. Diese Beobachtung gab Eggenberger den Mut, die Einführung des jodierten Kochsalzes im großen zu empfehlen. Auf Grund eines Volksbegehrens gestattete der Regierungsrat des Kantons Appenzell-Außerrhoden im Februar 1922 die Herstellung und den Verkauf eines jodierten Salzes — des sogenannten Vollsalzes —, und bald folgten die anderen Kantone. Der Verbrauch dieses Salzes hat kontinuierlich zugenommen (siehe Abb. 1). Heute sind 90% des gesamten Salzes jodiert. Es wird nicht nur, wie in den Vereinigten Staaten, das Tafelsalz jodiert, sondern das gesamte Salz, also auch das in Bäckereien, Metzgereien und das zur Viehfütterung verwendete Salz. Die Joddosis wurde auf 5 mg Kaliumjodid pro kg festgelegt. Sie liegt sicher unter dem Optimum. Die Erfolge sind aber auch mit dieser kleinen Dosis so eindeutig und gut, daß bisher nur wenige Kantone der 1952 von der Schweizerischen Kropfkommission erlassenen Empfehlung nach Erhöhung der Joddosis auf 10 mg pro kg gefolgt sind.

Bei der **Beurteilung der Erfolge** müssen wir uns darüber klar sein, daß der endemische Kropf in zwei Formen auftritt. Er beginnt mit einer diffusen Vergrößerung der Schilddrüse, der Struma diffusa, die wir besonders bei Neugeborenen, Kindern und Adoleszenten treffen. Bei längerem Bestehen eines diffusen Kropfes entwickeln sich umschriebene knotige Wucherungen, die Struma nodosa, die oft zu eigentlichen Tumorbildungen führen und mit regressiven Veränderungen, wie Zystenbildungen, Verkalkungen, einhergehen kann. Die einmal gebildeten Knoten sind praktisch nicht reversibel, während die diffuse Struma im allgemeinen gut auf die Jodzufuhr anspricht. Naturgemäß können wir daher die Erfolge vor allem bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen beobachten.

Statistisch am augenfälligsten ist der starke **Rückgang der Kröpfe bei den Stellungspflichtigen.** Im letzen Jahrhundert mußten jeweils bis 70‰ aller Stellungspflichtigen wegen eines Kropfes für den eigentlichen Militärdienst als untauglich bezeichnet werden. Diese Zahl ist schon vor Einführung des jodierten Salzes kleiner geworden. Sie schwankte in den ersten beiden Dezennien dieses Jahrhunderts zwischen 17 und 65‰ und betrug 1923 39,2‰. Seither sehen wir einen kontinuierlichen Rückgang, der 1940 erstmals die 1‰-Grenze erreichte und später noch darunter gesunken ist (Wespi u. Schaub, Mühlberg [Abb. 1]).

Ebenso deutlich ist aber auch der **Rückgang bei den Schulkindern.** Als Beispiel erwähne ich die Untersuchungen der

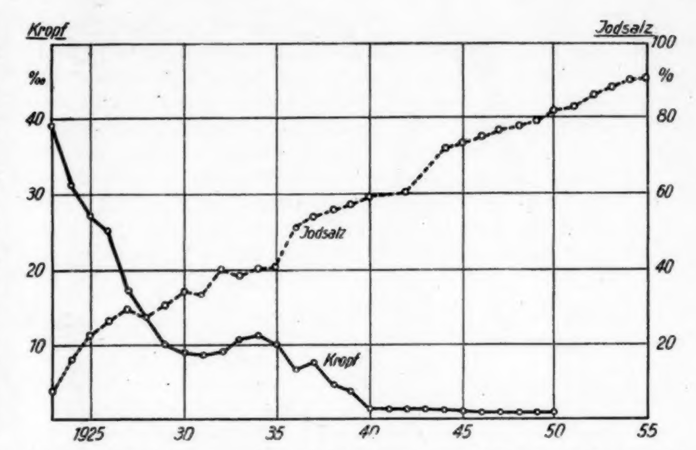


Abb. 1: Dienstbefreiung wegen Kropfs in der Schweiz 1923—1950 und Vollsalzverbrauch in der Schweiz 1923—1955 in Prozent des gesamten Salzverbrauches (nach Wespi und Schaub sowie Mühlberg)

zürcherischen Dörfer Dättlikon, Ellikon und Marthalen. In diesen Dörfern wurden die gesamten Einwohner 1912 von Dieterle, Hirschfeld und Klinger, 1932 von Dieterle und Eugster untersucht. 1953 habe ich die Schulkinder kontrolliert. Die Kropffrequenz bei den Schulkindern betrug 1912 47%, 1932 28%. 1953, nachdem während 20 Jahren eine zunehmend intensivere Jodprophylaxe im Kanton Zürich durchgeführt worden war, war die Zahl der Kröpfe auf 1% abgesunken.

Ähnliche Befunde konnte Lauener bei den Schülern der Stadt Bern erheben. 1923 hatten 28% der Erstkläßler einen Kropf. Seither hat die Kropfhäufigkeit ständig abgenommen. Besonders deutlich wird die Abnahme nach 1936, nachdem durch eine Änderung der Salzverkaufsordnung der Vollsalzkonsum im Kanton Bern von vorher ca. 10% auf über 60% erhöht wurde. Seit 1943 kommen nun die unter guter Vollsalzprophylaxe geborenen Kinder in die Schule. Diese sind mit einer Kropffrequenz von weniger als 1% praktisch kropffrei (Abb. 2).

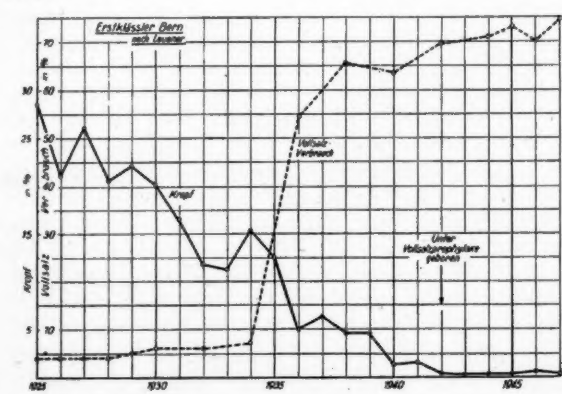


Abb. 2: Kropf bei Erstkläßlern in Bern (nach persönlichen Angaben von Lauener)

Am raschesten tritt die Normalisierung der Schilddrüsenverhältnisse unter dem Einfluß der Jodprophylaxe bei den **Neugeborenen** in Erscheinung. Ich habe 1940 die von meinem Schwiegervater Eggenberger durchgeführten klinisch-palpatorischen Schilddrüsenuntersuchungen an Neugeborenen bei verschieden hoher Jodzufuhr statistisch bearbeitet. Während ohne Prophylaxe 20,7% der Neugeborenen leichtere oder schwerere Kröpfe aufwiesen, sank bei Genuß des gewöhnlichen Jodsalzes die Frequenz auf 6,4%. Mit einem verstärkt jodierten Salz mit 20 mg Kaliumjodid pro kg waren nur noch 2,6% Neugeborenenkröpfe nachzuweisen, darunter kein einziger größerer Kropf.

Bei der statistischen Auswertung der Schilddrüsengewichte von Kälbern konnten wir feststellen, daß die vorher ziemlich unregelmäßige Verteilung sich unter dem Einfluß der Pro-

phylaxe fast vollständig der bekannten Normalverteilung in der Form einer Galtonschen Binominalkurve nähert (Abb. 3).

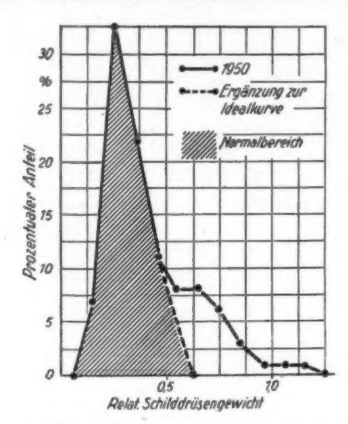


Abb. 3: Relative Schilddrüsengewichte (g/kg) von Kälbern im Kt. Thurgau. Die Verteilung nähert sich einer Galtonschen Normalverteilung. Die Kurve kann durch eine leichte Abänderung (gestrichelte Linie) zu einer Idealkurve ergänzt werden (nach Wespi, 1952)

Man hat sich bisher immer darüber gestritten, wann eine Schilddrüse als normal zu bezeichnen sei. Nach dieser Feststellung glaube ich sagen zu können, daß in einem Gebiet die Schilddrüsenverhältnisse dann als normal bezeichnet werden dürfen, wenn sich die Schilddrüsengewichte entsprechend einer Normalverteilung verhalten.

Die schweren Kropfgebiete sind nicht nur durch eine fast 100%ige Verkropfung der Bevölkerung charakterisiert, als sehr belastende Komplikation tritt auch noch der **endemische Kretinismus** auf. Dessen Hauptsymptome sind Kleinwuchs, Geistesschwäche und Taubstummheit. Einen der erfreulichsten Erfolge der Jodprophylaxe des Kropfes sehen wir im starken Rückgang der **Taubstummheit.** Die Schweiz war früher außergewöhnlich stark von Taubstummheit befallen. Man zählte 12—16 Taubstumme auf 10 000 Einwohner. Seit 1922 hat sich diese Zahl wesentlich verringert. Unter den 1940—1945 Geborenen finden sich noch 4—6 Taubstumme auf 10 000. Damit ist das niedrigere Niveau der am wenigsten von Taubstummheit befallenen Länder erreicht. Während früher etwa ²/₃ aller Fälle von Taubstummheit durch Kretinismus verursacht waren, finden wir heute Taubstummenschulen mit keinem einzigen Kretinen mehr (Keel).

Man könnte den Einwand erheben, das Zusammentreffen von Kropfrückgang und Jodprophylaxe sei rein zufällig. Der Rückgang des Kropfes könnte auch auf anderen Ursachen beruhen. Daß dies nicht der Fall ist, sondern tatsächlich die erhöhte Jodzufuhr den Kropfrückgang bewirkt, läßt sich aus zwei Beobachtungen beweisen. Das jodierte Salz wurde nicht überall gleichzeitig eingeführt. Verfolgen wir nun den Verlauf der

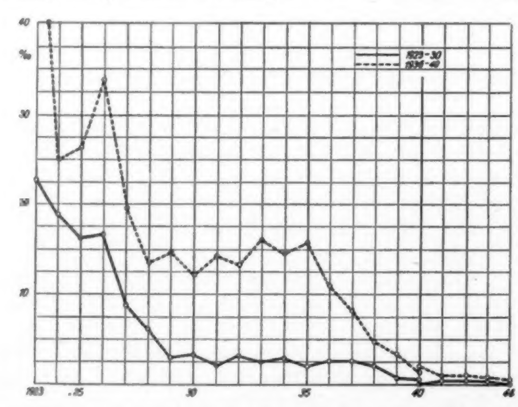


Abb. 4: Dienstbefreiung wegen Kropfs in Kantonen mit zeitlich verschiedener Einführung einer intensiveren Vollsalzprophylaxe. (50—100% des gesamten Salzverbrauches.) Die ausgezogene Linie betrifft Kantone, in welchen das Vollsalz zwischen 1923 und 1930 eingeführt wurde, die gestrichelte Linie Kantone mit Einführung des Vollsalzes zwischen 1936 und 1940 (nach Wespi und Schaub)

Dienstbefreiungen wegen Kropfs in denjenigen Kantonen, in welchen das jodierte Salz relativ früh, d. h. in den Jahren 1923 bis 1930 eingeführt wurde, so sehen wir, daß dort die Kropffrequenz schon 1930 auf eine ganz niedrige Zahl absank (Abb. 4, ausgezogene Kurve).

Demgegenüber finden wir in denjenigen Kantonen, die erst später zwischen 1936 und 1940 das Jodsalz in stärkerem Maße einführten (Abb. 4, gestrichelte Kurve), zwar auch ein Absinken zwischen 1922 und 1930. Dann bleibt aber die Kurve auf einem Niveau von ca. 15‰ stehen und sinkt erst nach 1936 mit der Einführung des jodierten Salzes auf das niedrigere Niveau der anderen Kurve ab. Diese Beobachtung dürfte ein deutlicher Beweis dafür sein, daß der Rückgang der Kropffrequenz tatsächlich weitgehend durch das jodierte Salz bedingt ist.

Der zweite Beweis für die Wirkung des Jodes wird erbracht durch **Untersuchungen mit verschiedenen Joddosen.** Ich habe schon darauf hingewiesen, daß im Kt. Appenzell durch gewöhnliches Jodsalz die Frequenz der Neugeborenenkröpfe von 20,7 auf 6,4% gesenkt wurde, durch Anwendung eines verstärkt jodierten Salzes aber auf 2,6%. Ein ganz ähnliches Verhalten konnte ich 1944 bei Abgabe verschieden stark jodierten Salzes an Schwangere der Universitäts-Frauenklinik Zürich beobachten. Dort war der zunehmende Rückgang des Neugeborenenkropfes mit Zunahme der Joddosis unter sonst gleichen Bedingungen sehr auffallend (Abb. 5).

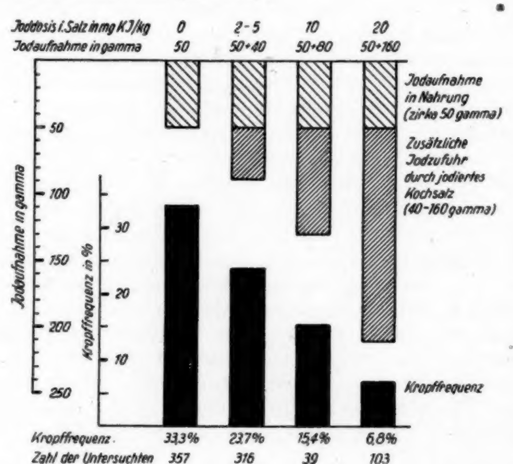


Abb. 5: Neugeborenenkropf und Jodaufnahme in der Schwangerschaft nach Untersuchungen an der Züricher Frauenklinik (Wespi, 1944)

Während einiger Jahre kam in einem Teil des Kantons Thurgau ein verstärkt jodiertes Salz zum Verkauf. Mit Wohlfender und in nicht veröffentlichten Untersuchungen zusammen mit Matovinovic und Rodriguez konnten wir nachweisen, daß schon das übliche Jodsalz einen starken Rückgang der Kropffrequenz bewirkte. Unter dem Einfluß der höheren Dosis war aber der Rückgang der eigentlichen Kröpfe (1 statt 4%) und auch der leichten Schilddrüsenvergrößerungen (10 statt 21%) noch ausgesprochener. Gleichzeitig nahm die Zahl der „idealen", d. h. unfühlbaren und unmeßbaren Schilddrüsen deutlich zu (57 statt 41%) (s. folgende Tabelle).

Diese Beobachtungen zeigen unseres Erachtens eindeutig, daß der in der Schweiz beobachtete starke Rückgang des Kropfes bei Neugeborenen, Schulkindern und Stellungspflichtigen in erster Linie als Erfolg der Einführung des jodierten Kochsalzes betrachtet werden darf. Dabei mögen weitere Faktoren, wie Änderung der Ernährung und dadurch bedingte Erhöhung der Jodzufuhr, z. B. durch gesteigerten Meerfischkonsum, Besserung der hygienischen Verhältnisse und vielleicht auch ein Wegfall kropferzeugender Faktoren, ebenfalls eine Rolle gespielt haben. Erhöhung der Joddosis im Kochsalz kann den Rückgang der Kropffrequenz verstärken und beschleunigen. Es ist kaum übertrieben, wenn wir zusammenfassend feststellen, daß dank der Einführung des

Schilddrüsenverhältnisse in einem Gebiet des Kantons Thurgau bei verschiedener Joddosis im Kochsalz. (Häufigkeit in %.) (Matovinovic, Rodriguez, Wespi, Wohlfender)

Kategorieeinteilung		Schilddrüsenbefunde			
		0 und 0—I	I	I—II	II und mehr
Bewertung der Schilddrüsen		„ideal"	„normal"	leichte Schilddrüsenvergrößerungen	eigentliche Kröpfe
1946 bei einem Jodsalzverbrauch von vorher 36—40%. Joddosis 5 mg KJ/kg		0	49	24	27
1953 bei einem Vollsalzverbrauch von 67—95%	Joddosis 5 mg KJ/kg	41	34	21	4
	Joddosis 20 mg KJ/kg	57	31	10	1

Vollsalzes in der Schweiz heute Kropf und Kretinismus besiegt sind.

Die **Dosierung des Jodes im Kochsalz** soll so gewählt werden, daß die damit erreichte tägliche zusätzliche Jodzufuhr ungefähr 100—200 γ beträgt, sie muß sich dementsprechend nach den örtlichen Eßgewohnheiten richten. Die von der Schweizerischen Kropfkommission als optimal betrachtete Dosis von 10 mg Kaliumjodid pro kg dürfte nach Ramalingaswami auch für andere Länder Gültigkeit haben. In der Schweiz wird zur Jodierung des Salzes Kaliumjodid verwendet. Unter sehr ungünstigen äußeren Bedingungen wäre nach F. C. Kelly und M. M. Murray die Verwendung von Kaliumjodat statt des Kaliumjodides wegen seiner höheren Stabilität in Betracht zu ziehen.

Die Einführung des jodierten Salzes in der Schweiz ist nur gegen große Widerstände gelungen. Es war vor allem der Hinweis auf mögliche **Jodschädigungen,** der hemmend wirkte. Die eingehende Nachuntersuchung aller gemeldeten Fälle von vermeintlichen Vollsalzschäden durch Flueck unter der Leitung von de Quervain hat dann aber gezeigt, daß diese Befürchtungen unbegründet waren und die gewählte Joddosis praktisch unschädlich ist. In meinem jetzigen Wirkungskreise im Kanton Aargau konnte wegen dieser Widerstände erst 1952 die Vollsalzprophylaxe vollumfänglich eingeführt werden. Trotzdem man den Aargauern eine besondere Jodempfänglichkeit zuschrieb und deswegen eine starke Zunahme von Hyperthyreosen hätte annehmen müssen, ist die Zahl der wegen Morbus Basedow oder Hyperthyreose in die medizinische und chirurgische Abteilung unseres Kantonspitals eingewiesenen Patienten nicht angestiegen, sondern sogar eher etwas zurückgegangen. Sie betrug 1950: 52, 1951: 50, 1952: 52, 1953: 46, 1954: 21, 1955: 34. Der befürchtete Anstieg der Jodschädigungen ist also nicht eingetreten.

So dürfen wir heute das jodierte Salz als einfaches, ungefährliches und sicheres Mittel zur Verhütung des endemischen Kropfes zur allseitigen Verwendung empfehlen.

II. Ursachen und Entstehung des endemischen Kropfes

Bedeutung und Wirkungsweise des Jodmangels

Viele Therapien und praktisch hygienische Maßnahmen bauen rein auf Erfahrung auf. Es könnte deswegen auch die Jodprophylaxe allein auf Grund ihrer ausgezeichneten Erfolge propagiert werden. Die Erfahrung hat aber gezeigt, daß nur diejenigen mit Nachdruck die Jodprophylaxe vertreten und vor allem der unbegründeten Angst vor Jodschädigungen entgegentreten können, die wie die Pioniere der Jodprophylaxe davon überzeugt sind, daß Jod ein unentbehrliches Element darstellt, der Kropf in erster Linie als Folge eines Jodmangels auftritt und die Jodprophylaxe als Behebung eines Mangelzustandes aufzufassen ist. Es sei mir deswegen erlaubt, auch noch auf die theoretischen Fragen einzugehen.

Die **Jodmangeltheorie** war lange Zeit heftig umstritten und ist es zum Teil auch heute noch. Die Erfolge der Jodprophylaxe werden zwar in zunehmendem Maße anerkannt. Während aber die Verfechter der Jodmangeltheorie diese Erfolge mit der Behebung eines Mangelzustandes erklären, fassen andere auch heute noch das Jod als ein Medikament auf, das eine noch unbekannte bodengebundene „Kropfnoxe" entgiftet bzw. gewissermaßen als Desinfektionsmittel gegen einen noch unbekannten „Kropfbazillus" wirkt.

Die Fortschritte, die unsere Kenntnisse der Schilddrüsenphysiologie und ihrer Regulation hauptsächlich mit der Einführung der Thyreostatika und des radioaktiven Jodes gemacht haben, erlauben uns in diesem umstrittenen Gebiete heute viel klarer zu sehen. Einerseits ist die Rolle des Jodmangels bewiesen worden. Anderseits hat die Entdeckung der Thyreostatika gezeigt, daß wir heute von der Vorstellung einer einzigen Kropfursache abgehen müssen. Es gibt eine ganze Reihe von Kropfursachen. Der Jodmangel ist eine unter vielen Kropfursachen, allerdings, wie wir sehen werden, die praktisch bedeutungsvollste. Es haben sich auch die Auffassungen über die Mangelkrankheiten im allgemeinen wesentlich geändert. So stehen wir heute gewissermaßen über der alten Jodmangeltheorie. Wir müssen den Jodmangel in einem viel weiter greifenden Sinne auffassen als früher und kommen damit zu einer eigentlichen funktionellen Betrachtung des Kropfproblems.

Der m. E. wichtigste Fortschritt besteht darin, daß heute das Jod als lebenswichtiges, für die Aufrechterhaltung normaler Stoffwechselvorgänge unentbehrliches Element allgemein anerkannt ist. Damit ist grundsätzlich die Möglichkeit des Jodmangels ohne weiteres bejaht.

Wir haben daneben aber auch direkte Beweise, daß der Kropf durch einen Jodmangel erzeugt wird. Es ist seit langem bekannt, daß die Schilddrüsen in Kropfgebieten jodarm sind. Diese Beobachtung wurde als Stütze der Jodmangeltheorie herangezogen. Man hat demgegenüber aber auch die Jodarmut damit erklärt, daß eine „Kropfnoxe" die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Jod beeinträchtige. Untersuchungen mit radioaktivem Jod haben nun gezeigt, daß kropfige Schilddrüsen Jod gierig aufnehmen und funktionell wie hyperthyreote Schilddrüsen wirken (Stanbury, Brownell usw.. Labhart). Damit ist bewiesen, daß nicht etwa die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüsen beeinträchtigt ist, sondern daß es sich tatsächlich um einen Jodmangelzustand handelt.

Der Jodmangel ist auch durch direkte chemische Untersuchungen des Jodgehaltes der Nahrung bzw. der Jodausscheidung bewiesen. Wir betrachten heute eine tägliche Jodaufnahme von 100—200 γ als optimal. In vielen, ja in praktisch allen Kropfgebieten liegt die Jodaufnahme deutlich unter diesem Optimum. Es sei hier nur erinnert an die Untersuchungen von Th. v. Fellenberg, Reith und O'Shea. v. Fellenberg fand in den Kropfdörfern Kaisten und Hunzenschwil eine Jodausscheidung von 17 bzw. 19 γ gegenüber 112 an der kropffreien ligurischen Küste. Reith stellte im kropffreien Barendrecht einen Jodgehalt des Leitungswasser von 89,2 γ/Liter gegenüber 0,9—1,7 in den verkropften Städtchen Breda, Culemborg und Kampen fest. O'Shea fand im kropffreien Spiddal eine tägliche Jodaufnahme von 44—232 γ gegenüber 2—41 γ im verkropften Cloran.

Noch überzeugender ist für den experimentell eingestellten Mediziner der Tierversuch. Die von Remington und seinen Mitarbeitern ausgearbeitete Methode zur Erzeugung von Schilddrüsenvergrößerungen durch jodarme Nahrung gehört heute bereits zu den klassischen Methoden der experimentellen Schilddrüsenforschung. Abb. 6 gibt eine Versuchsserie von Levine, Remington und von Kolnitz wieder. Auch experimentell ist damit die Rolle des Jodmangels einwandfrei bewiesen.

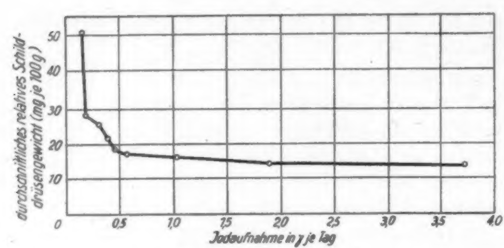


Abb. 6: Beziehungen zwischen Jodaufnahme und Schilddrüsengewicht bei Ratten (nach Levine, Remington und v. Kolnitz)

Die Kenntnis der physiologischen Bedeutung des Jodes, der Nachweis der Jodarmut der kropfigen Schilddrüse bei erhöhter Jodavidität, der chemische Nachweis der Jodarmut der Kropfgebiete und schließlich die experimentelle Erzeugung von Schilddrüsenhyperplasien durch jodarme Nahrung lassen heute nicht mehr daran zweifeln, daß der Jodmangel als eine Kropfursache anzusehen ist.

Umgekehrt hat die moderne Schilddrüsenforschung eine ganze Reihe von **Stoffen** entdeckt, **mit welchen sich diffuse Kröpfe, ja sogar Adenome und Schilddrüsenkarzinome erzeugen lassen.** Ich erwähne nur die Thiouracile, den Kohl- und Rapssamenkropf (Astwood, Kennedy and Purves). Hieher dürfte auch der von Haubold betonte Vitamin-A-Mangel sowie das neuerdings von Hettche in den Vordergrund gestellte Urochrom zu zählen sein. Erst kürzlich wurde auch die Wirkung von Resorcinolen (Samuels) und die Kropfentstehung nach Einwirkung von Kobalt (Kriss u. a.) beschrieben. Die in Kohlarten enthaltene kropferzeugende Substanz (Vinylthioxazolidon) scheint möglicherweise auch durch Kuhmilch auf den Menschen überzugehen (Clements). Mit der Entdeckung zahlreicher kropferzeugender Faktoren ist die, vor allem auch in Indien von McClelland bis McCarrison und Madhava vertretene Ansicht der Vielfalt der Kropffaktoren als richtig erkannt worden. Die frühere Vorstellung, es müsse eine einzige einheitliche Kropfursache, gewissermaßen einen Kropfbazillus oder eine boden-wassergebundene Kropfnoxe geben, hat sich als unrichtig erwiesen. Es gibt eine ganze Reihe von Kropfursachen. Wenn die Jodprophylaxe zu einem fast vollständigen Verschwinden des Kropfes geführt hat, so liegt das nicht daran, daß der Jodmangel die einzige Kropfursache darstellt, sondern daran, daß der Jodmangel praktisch den wichtigsten Faktor bei der Kropfentstehung bildet.

Die Messung der Aufnahme von radioaktivem Jod sowie die Bestimmung des proteingebundenen Jodes gehören heute zu den wichtigsten Methoden zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Damit hat auch die früher viel umstrittene Frage der Jodschädigungen ein ganz anderes Gesicht erhalten. Das Wissen, daß jeder Mensch eine gewisse Menge Jod in Blut und Schilddrüse aufweisen und täglich eine gewisse Menge Jod in seiner Nahrung aufnehmen muß, läßt die frühere apodiktische Feststellung, jemand ertrage kein Jod, als falsch, ja absurd erscheinen. Man kann Jod nicht mehr bloß als giftiges Medikament bezeichnen, es ist zum Nahrungsstoff geworden, der in einer gewissen Dosis lebensnotwendig und unentbehrlich ist. Die Jodfrage ist damit zu einer Dosisfrage geworden. Es ist zu hoffen, daß die früher übliche polemische und apodiktische Negierung des Jodes allmählich aus dem Schrifttum verschwinden wird und man über das Problem Jod und Kropf in ähnlicher Weise diskutieren kann, wie das beispielsweise bei der Frage Eisen und Anämien üblich ist.

Man hat früher den Einwand erhoben, daß das Fehlen des für die Schilddrüsentätigkeit wichtigen Elementes Jod nicht zu einer Hypertrophie, sondern zu einer Atrophie der Schilddrüse führen sollte. Wenn auch noch viele Probleme der Schilddrüsenphysiologie ihrer Klärung harren und jeder Fortschritt zugleich auch wieder neue Probleme stellt, so erlauben die heutigen Kenntnisse des Jodstoffwechsels, der Funktion und Regulation der Schilddrüse doch eine befriedigende Vorstellung von der Wirkung des Jodmangels zu geben und den scheinbaren Widerspruch zu erklären, warum Jodmangel zu einer Hypertrophie der Schilddrüse führt.

In das Zentrum unserer Betrachtung müssen wir dabei die heute allgemein anerkannte Vorstellung von der **Selbstregulation der Schilddrüse** stellen. Für die vom Hypophysenvorderlappen gesteuerten endokrinen Drüsen und damit auch für die Schilddrüse gilt das allgemeine Gesetz, daß das Hormon der gesteuerten abhängigen Drüse die Bildung und Ausschüttung des steuernden hypophysären Hormones beeinflußt. Normalerweise stehen Stimulation und Hemmung der glandotropen durch die glandulären Hormone in einem Gleichgewicht. Steigt die Konzentration der Schilddrüsenhormone im Plasma an, so wird das thyreotrope Hormon (TSH) gehemmt, die Schilddrüsentätigkeit verringert sich. Sinkt die Konzentration der Schilddrüsenhormone, so gelangt das TSH vermehrt zur Ausschüttung, die Schilddrüse wird zu erhöhter Tätigkeit und Wachstum angeregt, und damit wird normalerweise immer wieder das optimale Niveau hergestellt. Bei Jodmangel wird nun dieses Gleichgewicht einseitig gestört. Jod ist ein Baustein des Schilddrüsenhormones. Wird es in ungenügender Menge zugeführt, so muß es nach einiger Zeit, mit Rückgang des Jodvorrates zu einem Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels kommen. Damit beginnt der oben erwähnte Regulationsmechanismus mit Wachstumsanregung der Schilddrüse. Trotz der erhöhten Tätigkeit der Schilddrüse kann es aber nicht zu einer erhöhten Funktion kommen, weil der Mangel am Baustein Jod eine erhöhte Schilddrüsenhormonproduktion verunmöglicht. Es kommt zu einer bleibenden Wachstumsanregung der Schilddrüse, zu einer Schilddrüsenhyperplasie, die wir, wenn sie eine gewisse Größe erreicht hat, als Kropf bezeichnen.

So können wir verstehen, wie infolge der Hemmung der Schilddrüsenhormonbildung unter dem Einfluß des Jodmangels der sinnvolle Regulationsmechanismus gewissermaßen zu einem Circulus vitiosus entgleist und zur Kropftendenz führt, und wir verstehen auch, wieso der Jodmangel eine Hypertrophie und nicht eine Atrophie erzeugt. Es scheint allerdings möglich, daß extremer Jodmangel degenerative Störungen der Schilddrüse bewirkt, so daß ausnahmsweise tatsächlich eine Atrophie auftritt. Die bei Kretinismus beobachteten degenerativen Epithelveränderungen und Schilddrüsenatrophie (de Quervain und Wegelin) könnten u. E. in diesem Sinne aufgefaßt werden. Ich habe versucht, den normalen Regulationsmechanismus und die Kropfentstehung infolge Jodmangels schematisch darzustellen (Abb. 7).

Bei dieser Auffassung betrachten wir den **Jodmangelkropf als eine Art kompensatorischer Hypertrophie der Schilddrüse,** ausgelöst durch eine ungenügende Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon. Infolge Fehlens des Hormonbausteines Jod bleibt diese Hypertrophie allerdings praktisch erfolglos. Wir haben das merkwürdige Paradoxon, daß die Schilddrüse zwar erhöhtes Wachstum und erhöhte Tätigkeit, aber keine erhöhte Leistung aufweist. Den Kretinismus möchten wir auffassen als die Auswirkung eines ausgesprochenen Schilddrüsenhormonmangels während der intrauterinen und postnatalen Entwicklung.

Ein Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels oder besser gesagt eine ungenügende Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon kann auf verschiedenste Weisen entstehen. Um hier etwas klarer zu sehen, müssen wir kurz auf den Jodstoffwechsel und seine Beeinflussung eingehen. Wir beschränken uns dabei auf die grundsätzlich wichtigen Punkte. Ich habe das schon unausgesprochen bei der

Abb. 7: **Schema der Schilddrüsenregulation und der Entstehung des Jodmangelkropfes**

Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels wegen **Jodmangels** oder infolge anderer Ursachen

↓

Vermehrte Ausschüttung von thyreotropem Hormon Anregung der Schilddrüse zu erhöhter Tätigkeit und vermehrtem Wachstum

bei genügendem Jodangebot → Vermehrte Schilddrüsenhormonproduktion und damit **„Ausgleich"**

bei **Jodmangel** → Unmöglichkeit einer vermehrten Schilddrüsenhormonproduktion. Wachstumsanregung der Schilddrüse dauert an. Es kommt zur Hyperplasie bis zum **„Kropf"**

Darstellung des Regulationsmechanismus getan, indem ich darauf verzichtete, z. B. auf die Natur des Schilddrüsenhormones und die Frage Thyroxin oder Trijodothyronin (Groß und Pitt-Rivers), auf die Möglichkeit des Vorhandenseins von zwei thyreotropen Hormonen (Greer) und einer neuralen neben einer hormonalen Beeinflussung (Mahaux) hinzuweisen. In Anlehnung an die Ausführungen und schematischen Darstellungen von Bansi, Matovinovic, Means und McGavack habe ich versucht, ein Schema des Jodstoffwechsels und der Schilddrüsenregulation aufzustellen (Abb. 8).

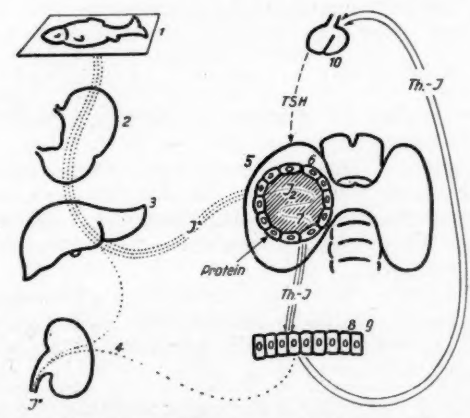


Abb. 8: Schema des Jodstoffwechsels und der Schilddrüsenregulation. Die Zahlen entsprechen den im Text angeführten einzelnen Phasen des Jodstoffwechsels. J' = Jodid. J_2 = elementares Jod. Th-J = Thyroxin-Jod bzw. Schilddrüsenhormonjod. TSH = thyreotropes Hormon (aus Wespi, 1954)

Es sind dabei als wichtigste und eventuellen **Störungsmöglichkeiten ausgesetzte Phasen** zu beachten:

A. Jodidphase.
  1. Jodgehalt der Nahrung.
  2. Jodresorption im Magen-Darm-Traktus.
  3. Eine hypothetische Dejodasewirkung der Leber.
  4. Jodausscheidung durch die Niere.
     Die Summation dieser Einwirkungen ergibt das Jodangebot an die Schilddrüse.

B. Aufnahme und Verarbeitung in der Schilddrüse.
  5. Selektive Speicherung des Jodids durch die Schilddrüsenfollikelzellen.
  6. Oxydation des Jodids zu elementarem Jod.
  7. Synthese des Schilddrüsenhormons (Thyreoglobulin) auf dem Wege Dijodtyrosin, Thyroxin, wobei die Anwesenheit von entsprechendem Eiweiß bzw. Aminosäuren notwendig ist. Spalten des Thyreoglobulins in die in die Blutbahn übertretenden, als Hormon wirksamen jodierten Polypeptide.

C. Wirkung des Hormones in der Peripherie und deren Beeinflussung.
  8. Verbrauch des Schilddrüsenhormons für die periphere Wirksamkeit.
  9. Antagonistisch-synergetische und kompetitive Beeinflussung peripher.

D. Regulation der Schilddrüsentätigkeit.
  10. Abgabe von thyreotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens (TSH), abhängig vom Schilddrüsenhormonspiegel des Blutes. Absinken des Hormonspiegels führt zu erhöhter TSH-Ausschüttung, Ansteigen zu Verringerung. Einfluß des Zwischenhirnsystems.

Der **Jodstoffwechsel** kann nun auf verschiedenste Weise gestört werden. Als **wichtigste Störungsmöglichkeiten** seien in der gleichen Numerierung erwähnt:

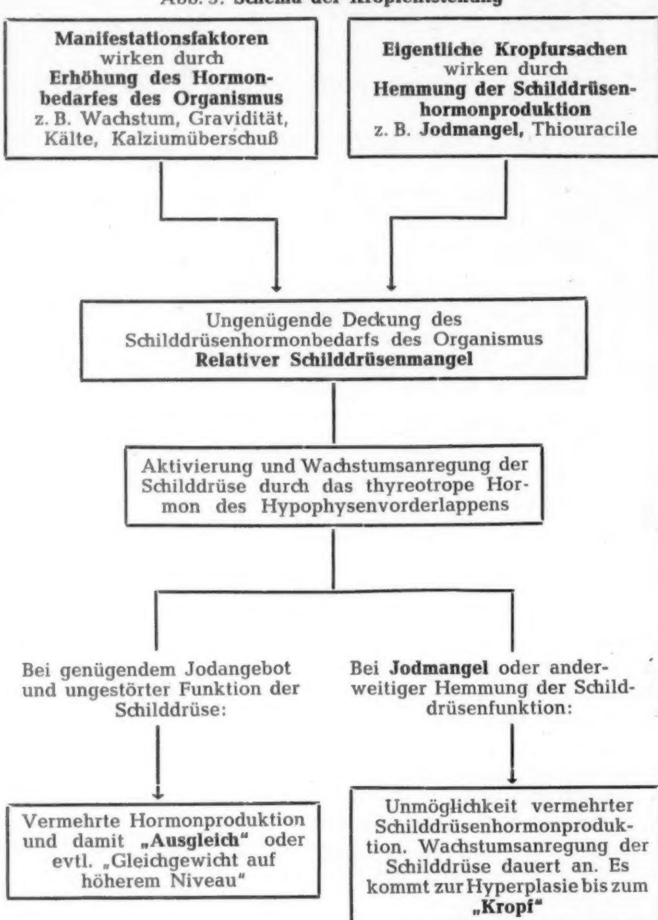
1. Jodarmut der Nahrung (exogener Jodmangel).
2. Störung der Jodresorption, z. B. bei chronischen Durchfällen.
3. Hemmung der Dejodasewirkung in der Leber?
4. Vermehrte Jodausscheidung durch die Niere.
5. Hemmung der Jodaufnahme in der Schilddrüse durch Thiozyanate, Perchlorate.
6. Hemmung der Oxydation des Jodids zu elementarem Jod durch Thioharnstoffe und Imidazolderivate. Urochrom?
7. Hemmung der Thyroxinsynthese fermentativ (Vitamin-A-Mangel?) oder durch atrophierende Prozesse der Schilddrüse. (Kretinismus, Kompression des funktionierenden Parenchyms bei Struma nodosa.)
8. Steigerung des Hormonbedarfs des Organismus durch Wachstumsprozesse, Schwangerschaft, Kälte, Kalziumüberschuß usw.
9. Mangel an synergistischen oder Überschuß an antagonistisch wirkenden Stoffen. Verdrängung durch Thyroxinanaloge, wie z. B. Fluortyrosin.
10. Störungen der Hypophysenvorderlappenfunktion.

Vom Standpunkt der Jodprophylaxe aus habe ich 1941 den exogenen Jodmangel als eigentliche Kropfursache abgegrenzt von den den Jodmangel verstärkenden sog. Manifestationsfaktoren. Im Lichte der neueren Erkenntnisse über den Jodstoffwechsel und die Thyreostatika läßt sich diese Abgrenzung nicht mehr aufrechterhalten. Es wäre richtiger zu unterscheiden:

1. Eigentliche Kropfursachen.
   a) Faktoren, welche die Jodverwertung hemmen.
   b) Ungenügendes Jodangebot an die Schilddrüse, insbesondere durch exogenen Jodmangel.
2. Manifestationsfaktoren.
   Faktoren, welche den Schilddrüsenhormonbedarf des Organismus erhöhen.

Die eigentlichen Kropfursachen sind dadurch charakterisiert, daß sie zu einer dauernden, auch durch die regulatorisch-kompensatorische Vergrößerung der Schilddrüse nicht behebbaren Beeinträchtigung der Schilddrüsenhormonsynthese und damit schließlich zu einem Kropf führen. Die Manifestationsfaktoren erhöhen bloß den Hormonbedarf des Organismus. Bei genügendem Jodangebot kann der Ausfall durch Steigerung der Schilddrüsentätigkeit gedeckt werden. Ist die Jodzufuhr ungenügend, wird unter dem Einfluß dieser Faktoren ein Kropf rascher manifest, ist die Jodzufuhr suboptimal, so kann eventuell erst unter dem Einfluß dieser Faktoren ein Jodmangel und damit ein Kropf überhaupt manifest werden. Deswegen habe ich den Ausdruck Manifestationsfaktoren gewählt. Die beiden Gruppen lassen sich leicht in das in Abb. 7 gegebene Schema der Schilddrüsenregulation einordnen, und es ergibt sich dann das in Abb. 9 gezeigte Schema der Kropfentstehung.

Abb. 9: **Schema der Kropfentstehung**



Im Lichte dieser Auffassung wird vor allem einmal die Wirkung des Jodmangels als Kropfursache verständlich. Man versteht aber auch, daß bei intensiver Einwirkung von einem oder mehreren der als eigentliche Kropfursachen erwähnten Faktoren trotz genügender Jodzufuhr ein Kropf auftreten kann. Es werden damit die aus Spanien und Norwegen beschriebenen Beobachtungen von Kropfentstehung in jodreichen Gebieten und die Beobachtungen von jodresistenten Strumen verständlich. Man kann auch verstehen, daß bei gleicher Jodzufuhr der eine Mensch einen Kropf bekommt, der andere aber nicht, nämlich dann, wenn der Einfluß der Manifestationsfaktoren verschieden ist.

Zu den eigentlichen Kropfursachen wären nach den obigen Ausführungen neben dem exogenen Jodmangel alle **Faktoren** zu zählen, **die den Jodstoffwechsel hemmend beeinflussen.** Dazu gehören die Thiouracile, das Vinylthioxazolidon, Thiozyanate, Perchlorate, Fluor, vermutlich auch Kobalt, Urochrom, Vitamin-A-Mangel und wahrscheinlich noch viele andere. Zahlreiche Nahrungsmittel enthalten derartige antithyroide Substanzen (s. z. B. Fertman und Curtis, Greer und Astwood). In den meisten Fällen sind diese Stoffe allerdings nur in so geringen Mengen in der Nahrung enthalten, daß es nicht zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion kommt. Trotzdem diese Substanzen nach unserer theoretischen Auffassung zu den eigentlichen Kropfursachen gezählt werden müßten, wirken sie praktisch nur als Manifestationsfaktoren, d. h. sie verstärken gegebenenfalls einen Jodmangel bzw. lassen bei einer suboptimalen Jodzufuhr einen Mangelzustand manifest werden.

Hier sei darauf hingewiesen, daß auch das Jod selber auf noch nicht ganz abgeklärte Weise den Jodstoffwechsel beeinträchtigt. Jodid hemmt gewissermaßen das organisch gebundene Jod, so daß paradoxerweise, wie einige Beobachtungen zeigen, Jodzufuhr in übermäßiger Dosis zu einer Schilddrüsenhyperplasie führen kann.

Zu den Manifestationsfaktoren wären nun diejenigen Einflüsse zu zählen, die ohne eigentliche Beeinträchtigung des Jodstoffwechsels den **Schilddrüsenhormonbedarf des Organismus erhöhen.** Zu ihnen gehören in erster Linie die Wachstumsprozesse, Schwangerschaft, Kälte, Lichtmangel, Kalziumüberschuß.

Im Lichte der neueren Auffassung vom Jodstoffwechsel erhält auch der Jodmangel ein neues Gesicht. Die ursprüngliche Jodmangeltheorie ging aus vom reinen exogenen Jodmangel. Für den Organismus ist aber nicht nur die exogene Zufuhr von Bedeutung, entscheidend ist vielmehr die Form, in welcher das Jod schlußendlich im Stoffwechsel des Organismus verwendet wird. Wir müssen deshalb auch den Begriff des Jodmangelzustandes viel weiter fassen, als wir dies bisher getan haben, in gleicher Weise, wie wir auch bei den Vitaminen den Begriff des Mangels wesentlich weiter ausdehnen als früher. So sprechen wir z. B. mit Abderhalden und Mouriquand von Exokarenz, Enterokarenz und Endokarenz. Neben den „primären" Mangelerscheinungen, d. h. der ungenügenden Zufuhr zum Orte der Verwertung, spielen auch die „sekundären" Mangelerscheinungen, wie dies Verzár bezeichnet hat, eine ebenso wichtige Rolle. Es handelt sich dabei vorwiegend um **Störungen der Verwertung des Wirkstoffes.** Neuerdings wird schließlich auch den „Antihormonen" ein besonderes Interesse gewidmet, wobei ebenso an die Wirkung von Antagonisten oder den Ausfall von Synergisten („interference") zu denken ist, wie an die Rolle von strukturähnlichen, konkurrierenden („competitive inhibition") oder sogar von strukturändernden Stoffen (s. z. B. Martin, Somogy). Für die Schilddrüse hat Abelin als einer der ersten auf diese Fragen aufmerksam gemacht. Es sei zum Schlusse in einem Schema dargestellt, in welcher Weise wir in diesem weiteren Sinne an die Möglichkeit eines Jodmangelzustandes denken müssen.

Darstellung der Möglichkeiten für das Auftreten eines Jodmangelzustandes

I. Primärer Mangel (ungenügendes Jodangebot im Bereich der Verwertungsstelle):
- a) Exokarenz: Ungenügender Jodgehalt von Boden, Wasser, Luft, Nahrungsmitteln im Endemiegebiet.
- b) Enterokarenz: Spielt für Jod kaum eine Rolle: eventuell ungenügende Resorption von organischen Jodverbindungen.
- c) Endokarenz: Erhöhter Bedarf bei Schwangerschaft, Wachstum, Kälte, Kalziumzufuhr, durch klimatische, hygienische und Ernährungseinflüsse (Manifestationsfaktoren).

II. Sekundärer Mangel (Verwertungsstörungen):
- a) Störungen der Schilddrüsenhormonsynthese:
  - aa) Organische Schilddrüsenstörungen.
  - bb) Funktionelle Schilddrüsenstörungen bei Hypophysenstörungen (sekundäre Hypothyreose).
  - cc) Störungen im Hormonaufbau bei Eiweiß-, Ferment-, Vitaminmangel.
  - dd) Störung der Hormonsynthese durch schilddrüsenhemmende Substanzen.
  - ee) Familiäre Störung der Hormonsynthese.
- b) Einwirkung strukturähnlicher, konkurrierender Stoffe: Fluor, Brom, thyroxinähnliche Stoffe.
- c) Strukturändernde Stoffe.

Mit dieser ausgesprochen funktionellen Auffassung von Jodmangel und Kropfentstehung verliert der endemische Kropf seine ihm früher vielfach zugeschriebene Sonderstellung als Auswirkung einer unbekannten bodengebundenen Noxe. Er erscheint als Reaktion der Schilddrüse auf eine ganze Reihe von Faktoren, die den Jodstoffwechsel hemmend beeinflussen und deswegen eine regulatorische Hyperplasie der Schilddrüse bewirken. Die Schilddrüsenforschung hat die chemische Natur

und vielfach auch den Angriffspunkt im Jodstoffwechsel verschiedener Faktoren geklärt. Viele Fragen harren aber noch der Lösung. Ob dieser ungelösten Probleme darf man aber nicht übersehen, daß praktisch unter allen an der Entstehung des endemischen Kropfes beteiligten Faktoren dem exogenen Jodmangel die größte Bedeutung zukommt. So können wir als **Richtlinien für die Bekämpfung des endemischen Kropfes** festhalten, daß in erster Linie eine ungenügende Zufuhr von Jod in der Höhe von 100—200 γ pro Tag notwendig ist. Dies wird am einfachsten erreicht durch die Jodierung des gesamten Salzes mit 10 mg KJ/kg. Örtliche Besonderheiten können ein Abweichen von diesem Vorgehen aufdrängen. So kann z. B. nur ein Teil des Salzes jodiert werden, entweder nur das Tafelsalz wie in den USA oder nur das Bäckersalz wie in Holland. Die Dosierung muß gegebenenfalls entsprechend geändert werden. In tropischen Gebieten kann nötigenfalls das Kaliumjodid durch Kaliumjodat ersetzt werden wegen der erhöhten Stabilität. Die schweizerischen Erfahrungen zeigen, daß allein durch die Erhöhung der Jodzufuhr der endemische Kropf und der Kretinismus praktisch vollständig verschwinden.

Die Erhöhung der Jodzufuhr ist deshalb die vordringlichste Forderung bei der Bekämpfung des Kropfes. Sie kann auf einfache Weise nur erreicht werden, wenn durch staatliche Verordnung die Möglichkeit zum Bezuge von jodiertem Salze geschaffen und so gestaltet wird, daß jedermann ohne besonderes Zutun von dieser erhöhten Jodzufuhr betroffen wird. Im allgemeinen werden sich dann weitere Maßnahmen erübrigen. Die Beurteilung der Wirkung der Jodprophylaxe erfolgt am einfachsten bei den Schulkindern. Nur dort, wo trotz mehrjähriger genügender Jodzufuhr noch Kröpfe bei Schulkindern festgestellt werden sollten — wieweit dies der Fall sein wird, kann erst die Zukunft zeigen —, ist eine intensivere Forschung nach weiteren Ursachen angezeigt. Die moderne Schilddrüsendiagnostik wird erlauben, den Angriffspunkt solcher „Noxen" im Jodstoffwechsel festzustellen und damit schon einen großen Beitrag zur Abklärung zu liefern.

Bestehen bleiben werden auch trotz allgemeiner genügender Jodprophylaxe eine Reihe individueller Störungen. So haben Stanbury und Hedge eine Familie beschrieben, bei welcher eine hereditäre Störung der Thyroxinsynthese vorliegt, welche einen familiären Kretinismus erzeugt. Solche Störungen gehören in den Bereich der Individualmedizin, d. h. in eigentliche ärztliche Abklärung und Behandlung.

DK 616.441 - 006.5 - 02 - 084

Schrifttum: Abderhalden, E. u. Mouriquand, G.: Vitamine und Vitamintherapie. Hans Huber, Bern (1948). — Abelin, I.: Schweiz. med. Wschr., 73 (1943), S. 1365. — Astwood, E. B.: J. Pharmac. Exper. Therap., Baltimore, 78 (1943), S. 79, zit. McGavack. — Bansi, H. W.: Jod, in Schwiegk: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag, Berlin (1953). — Bayard, O.: Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Basel, Benno Schwabe (1919). — Boussinqault: Mém. sur les salines iodifères des Andes. Ann. de chimie et de physique. Vol. 54; zit. St. Lager. — Chatin: zit. Eggenberger. — Clements, F. W.: M. J. Australia, 2 (1955), S. 369; zit. J. Amer. Med. Ass., 159 (1955), S. 1484. — Dieterle, Th. u. Eugster, J.: Arch. Hyg. (1933). — Dieterle, Th., Hirschfeld, L. u. Klinger, R.: Arch. Hyg., 81 (1913), S. 128. — Eggenberger, H.: Kropf und Kretinismus in Hirsch's Handbuch der inneren Sekretion. Leipzig, Curt Kabitzsch, 3 (1928), S. 684. — Fellenberg, Th. v.: Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jods. J. F. Bergmann, München (1926). — Fertman, M. B. a. Curtis, George, M.: J. Clin. Endocrin. Metab., 11 (1951), S. 1361. — Flueck, W.: Schweiz. med. Wschr. (1928), S. 2 u. 28. — Greer, M. A.: J. Clin. Endocrin. Metab., 12 (1952), S. 1259. — Greer, M. A. a. Astwood, E. B.: Endocrinology, 43 (1948), S. 105; zit. J. Amer. Med. Ass., 139 (1949), S. 259. — Grose, J. a. Pitt-Rivers, R.: Lancet (1952), S. 593. — Haubold, H.: Münch. med. Wschr. (1950), Nr. 9/10, S. 329—336 u. 11/12, S. 429—444. — Hettche, H. O.: Ätiologie, Pathogenese und Prophylaxe der Struma. J. F. Lehmann, München (1954). — Hunziker, Hch.: Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. Bern, A. Francke (1915). — Keel, R.: Inaug. Diss., Zürich (1953). — Kelly, F. C.: Bull World Hlth. Org., 9 (1953), S. 217. — Kennedy, T. H. a. Purves, H. D.: Brit. J. Exper. Path., 22 (1941), S. 241. — Koestl: Der endemische Kretinismus. Wien 1885; zit. Wagner-Jauregg. — Kriss, J. P., Carnes, W. H. a. Gross, R. T.: J. Amer. Med. Ass., 157 (1955), S. 117. — Labhart, A.: erscheint in Dtsch. med. J. (1956). — Lauener, P.: Persönl. Mitt. — Levine, H., Remington, R. E. a. Kolnitz, H. v.: J. Nutrit., 6 (1933), S. 347. — McCarrison, R. a. Madhava, K. B.: The Life Line of the Thyroid Gland. Calcutta, Thacker, Spink & Co., Ltd. (1932). — McClelland, J.: Some inquiries in the Province of Kemaon, relative to Geology and other branches of natural Science. Calcutta (1835). — Mc Gavack, Th. H.: The thyroid. Henry Kimpton, London (1951). — Mahaux, J.: Essai de Physiopathologie Thyro-Hypophysaire. Masson & Cie., Paris (1947). — Marine, D.: s. Marine a. Lenhart. — Marine, D. a. Kimball, O. P.: J. Labor. Clin. Med. S. Louis, 3 (1917), S. 40. — Marine, D. a. Lenhart, C. H.: Arch. Int. Med., 3 (1909), S. 66. — Martin, J.: Biological Antagonism. The Blakiston Comp. Inc. New York (1951). — Matovinovic, J.: Persönl. Mitt. — Matovinovic, J., Rodriguez, F. u. Wespi, H. J.: unveröffentlichte Untersuchungen — Means, J. H.: The Thyroid and its Diseases. J. B. Lippincott. Philadelphia and London (1948). — Mühlberg, O.: Vjschr. schweiz. San. Off., 28 (1951), S. 3. — Murray, M. M.: Bull. World Hlth. Org., 9 (1953), S. 211. — de Quervain, F. u. Wegelin, C: Der endemische Kretinismus. Springer-Verlag, Berlin 1936. — Ramalingaswami, V.: Bull. World Health. Organizat. N.Y., 9 (1953), S. 275. — Reith, J. F.: Schweiz. med. Wschr. (1933), S. 791. — Remington: s. Levine usw. — Remington, R. E., Coulson, E. J. a. Levine, H.: J. Nutrit., 12 (1936), S. 27. — Remington, R. E. a. Levine, H.: J. Nutrit., 11 (1936), S. 343. — Saint-Lager, J.: Etudes sur les causes du crétinisme et du goître endémique. Paris, J. B. Baillière et fils (1867). — Samuel, K. C.: Lab. Invest., 4 (1955), S. 90; zit. Excerpta med. Amsterdam, Sect. III. Endocrinology, 10 (1956), S. 128. — O'Shea, E. M.: Irish J. Med. Sci. (1946), S. 749. — Somogy, J. C.: Die Antianeurin-Faktoren. Hans Huber, Bern (1952). — Stanbury, J. B., Brownell, G. L. usw.: J. Clin. Endocrin. Metab., 12 (1952), S. 191. — Stanbury, J. B. a. Hedge, A. N.: J. Clin Endocr. Metab., 10 (1950), S. 1471. — Verzar, F.: Schweiz. med. Wschr., 68 (1938), S. 975. — Wagner-Jauregg, J.: Der öffentliche Gesundheitsdienst. Sonderbeilage. Julius Springer, Wien (1938). — Wespi, H. J.: Schweiz. med. Wschr. (1940), S. 925; id.: Erg. inn. Med., 61 (1942), S. 489; id.: Mschr. Geburtsh., 118 (1944), S. 113; id.: Schweiz. med. Wschr. (1945), S. 625; id.: Arch. Gynäk., 181 (1952), S. 575; id.: Schweiz. medizinische Wschr. (1953), S. 452; id.: Münch. med. Wschr. (1953), S. 1402; ;id.: Praxis (1954), S. 616;; id.: Schweiz. med. Wschr. (1954), S. 885; id. u. Schaub, F.: Vjschr. schweiz. San. Off., 27 (1950), S. 56. — Wohlfender, P.: Inaug.-Diss., Zürich (1950).

Summary: The author points out that since the introduction of iodized salt, i.e. the so-called whole salt, in Switzerland a practically complete disappearance of the endemic goitre is noted in new-born babies, schoolchildren and apprentices. The same was noted of the endemic cretinism. Whole salt is suggested as a simple, safe and harmless remedy for general use in the prevention of goitre in endemic areas.

The exogen deficiency of iodine is considered to play the main role in the origin of endemic goitre. Therefore, in the prevention of goitre a sufficient supply and uptake of iodine must be assured.

Present conceptions on the cause and on the mechanism of goitre as well as on the origin of the endemic goitre are given. Iodine deficiency in accordance with modern knowledge of iodine metabolism and of regulation of thyroid function is outlined.

Résumé: On montre que depuis qu'on a introduit en Suisse un sel iodé, sous le nom de sel complet dans l'alimentation, les goîtres endémiques des nouveau-nés, des écoliers et des jeunes gens ont pratiquement complètement disparu, de même que le crétinisme endémique. On conseille d'utiliser ce sel complet dans les régions où les goîtres surviennent à l'état endémique comme traitement dénué de tout danger afin d'empêcher leur apparition.

Le manque exogène en iode joue le rôle principal dans la genèse du goître endémique. La première chose à faire dans la lutte contre les goîtres est donc de veiller à ce que la teneur de l'alimentation en iode soit suffisante.

On expose l'opinion actuelle sur les causes du goître et la façon dont elles agissent, sur la genèse du goître endémique et sur les conceptions au sujet de la carence en iode à la lumière de nos connaissances modernes sur le métabolisme de l'iode et la régulation de l'activité de la glande thyroïde.

Anschr. d. Verf.: Aarau (Schweiz), Kantonspital.

Für die Praxis

Vegetative Dystonie, insbesondere beim Heimkehrer*)

von Prof. Dr. med. *Rudolf Schoen*, Göttingen

Zusammenfassung: Die Diagnose der vegetativen Dystonie ist schwierig und kann nur als Ergebnis einer eingehenden Anamnese, Untersuchung und Beobachtung gestellt werden. Vegetative Regulationsstörungen sind polysymptomatisch und häufig ohne eigenen Krankheitswert. Die Frage der vegetativen Dystonie als Kriegsleiden darf nicht aus theoretischen Erwägungen, sondern nur durch gründliche Analyse des Einzelfalles und seines Verlaufes entschieden werden.

Die Entdeckung des vegetativen Nervensystems fand ihre erste Anwendung auf die Klinik durch Eppinger und Hess, die den Begriff der Vagotonie und Sympathikotonie aufstellten. G. v. Bergmann sprach später von „vegetativer Stigmatisierung" in der Erkenntnis, daß einseitige vegetative Störungen nicht vorkommen. Der Name **Vegetative Dystonie (v. D.)** stammt von Wichmann (1934), doch ist es nicht zutreffend, von einem „Tonus" des vegetativen Systems zu sprechen. Trotzdem hat sich der Name eingebürgert. Die v. D. ist zweifellos sehr häufig, offenbar eine Errrungenschaft der Zivilisation. Sie soll bei 30%, nach anderen 50% unserer Bevölkerung vorkommen; häufig, offenbar eine Errungenschaft der Zivilisation. Sie soll allzu rasch gestellt wird. Grundsätzlich handelt es sich nicht um eine Krankheit, sondern ein Syndrom, das bei vielen ätiologisch faßbaren Krankheiten auftreten kann.

Die Definition der v. D. ist schwierig, da sie polysymptomatisch zu sein pflegt, stark wechselnd in ihren Erscheinungen. Sie stellt eine Störung der vegetativen Regulationen, der Homöostase dar, meist im Sinne einer abnorm starken, an Ausmaß und Dauer überschießenden Reaktion schon auf geringfügige Reize, manchmal als ungenügende oder paradoxe Reaktion. Die automatische Abstimmung von Regulation und Gegenregulation ist, zumindest zeitlich, gestört, so daß vorübergehend ein Mißverhältnis zwischen Leistung und Stoffwechsel entsteht, welches subjektiv unangenehm empfunden wird. Die Symptome können mehr vagoton oder sympathikoton gefärbt sein, meistens sind sie amphoton.

Als **Ursachen des Syndroms der v. D.** kommen sehr viele Erkrankungen verschiedener Art in Frage. Ich greife die wichtigsten Gruppen heraus.

1. **Endokrine Störungen:** Die Hyperthyreose ist ein klassisches Beispiel. Neben den sympathikotonen Symptomen der Tachykardie, des gesteigerten Stoffwechsels, der erhöhten Temperatur findet sich die Neigung zu erhöhter Darmperistaltik, zum Schwitzen als vagotones Merkmal. Die Abgrenzung der echten Hyperthyreose gegen die v. D. ist oft schwierig, manchmal willkürlich. Ebenso ist es bei der Tetanie, deren larvierte Formen ohne Hypokalzämie fast ebenso gut als v. D. bezeichnet werden können. Die Nebenniereninsuffizienz wird als vollsymptomatischer Morbus Addison nicht verkannt werden, aber leichte Fälle ohne Pigmentierung laufen meist unter der Diagnose „v. D." Die Verminderung der 17-Ketosteroide im Harn wird ebenso wie der ACTH-Test, der Nutzen der Steroidhormontherapie eine Entscheidung treffen lassen. Die übergeordnete Störung des Hypophysenvorderlappens, vor allem als Simmondssche Kachexie weist ebenfalls eine Fülle schwerer vegetativer Regulationsstörungen auf, ebenso die Magersucht der Nachpubertätszeit bei Mädchen, welche als „Anorexie mentale" in den Bereich der Neurosen gehört. Anfallsartige schwere vegetative Störungen finden sich bei der Hypoglykämie und dem Phäochromozytom des Nebennierenmarkes und werden oft als „v. D." verkannt.

2. **Zerebrale Schäden** aller Art lassen sich für eine v. D. verantwortlich machen, nämlich postenzephalitische und posttraumatische Zustände, Commotio und Contusio cerebri und die umstrittene „Dienzephalose", ein Begriff der Neuralpathologie Speranskischer Prägung. Daß viele Regulationsstörungen „zentral" sind, ist unumstritten, doch fehlen vielfach klare Vorstellungen über ihre Pathogenese. Sehr wichtig und außerordentlich häufig sind Neurosen verschiedener Art, z. B. auf Grund von Schreckerlebnissen und Konflikten, wobei eine Konversion in körperliche Symptome der v. D. unbewußt eintritt. Ein sehr ernstes Problem bilden die vegetativen Störungen bei der endogenen Depression, weil sie häufig fehlgedeutet werden und die Grundkrankheit nicht erkannt wird, bis ein Suizid oder Umschlag ins Manische die Zusammenhänge erklärt.

3. Nicht unwichtig sind **Vergiftungen** als Ursache der v. D., vor allem Nikotin bei Jugendlichen, auch Koffein oder die etwas schwer zu beurteilenden chronischen Intoxikationen mit Schwefelkohlenstoff, Kohlenoxyd oder mit Thallium oder Arsen.

4. Die Erscheinungen der **Allergie** spielen sich vielfach unter vegetativen Regulationsstörungen ab. Beim **Asthma** bronchiale haben wir ein überwiegend vagotonisches Syndrom (Bronchialspasmen).

5. Das **Magen- und Duodenalgeschwür** ist häufig mit asthenisch-leptosomem Habitus verbunden und zeigt dann erhebliche vegetative Stigmata. Doch läßt sich die v. D. nicht mit einem bestimmten Konstitutionstypus in Verbindung bringen.

6. Jedes entzündliche Geschehen, jede **Infektion** löst Gleichgewichtsstörungen im vegetativen System aus, deren Vorzeichen in der Infektionsphase mehr ergotrop, in der Rekonvaleszenz trophotrop ist. Auch die chronische Herdinfektion gehört zu dieser Gruppe.

Die Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, daß vegetative Regulationsstörungen häufig Begleitsyndrom, Ausdrucksform organischer Krankheiten und Neurosen sind und daß dabei stets nach solchen Ursachen gefahndet werden muß, ehe man die Diagnose „v. D." stellt. Als ihre Ursachen gelten **Reizfaktoren** sehr verschiedener Art, sowohl kollektive wie individuelle. Die allgemeinen Faktoren gruppieren sich um das moderne Leben mit seinem Tempo, seinen Leistungsanforderungen, mit seinen Tag und Nacht wirksamen akustischen und Lichtreizen, mit der Störung der Tagesrhythmen vegetativer Funktionen. Als individuelle Faktoren gelten psychische Konfliktsituationen, chronische Infektionen (Fokalinfektion), übermäßige Arbeit, ungenügende Ernährung. Auch erbliche Veranlagung ist zweifellos von großer Bedeutung. Die Zahl dieser endogenen und exogenen Bedingungen ist sicher sehr groß und mit den angedeuteten Faktoren bei weitem nicht erschöpft.

Unter der großen Zahl vegetativer Regulationsstörungen lassen sich bestimmte, besonders abgrenzbare **Typen** herausheben, welche mit bestimmten Untersuchungsmethoden und Belastungsproben einigermaßen klar definiert und quantitativ erfaßt werden können.

Das wichtigste Syndrom sind die **Herz- und Kreislauf**störungen. Darunter fallen das Cor nervosum, die Extrasystolien, die Tachykardien, die vasomotorische Angina pectoris, spastische periphere Zirkulationsstörungen bis zum Raynaud-Syndrom, Akrozyanose und Erythromelalgie. In dem rhythmischen System des Kreislaufs kommt die vegetative Grundstimmung am deutlichsten zum Ausdruck. Die Funktionsproben und Belastungen müssen adäquat gewählt werden, um Schäden zu vermeiden und verwertbar zu sein. Unter einer großen Zahl nenne ich die Schellongschen Proben mit Lagewechsel und vor allem den Stehversuch (Bilder über Verhalten von Blutdruck, Puls und Ekg.), ferner die thermoelektrische und volumplethysmographische Gefäßuntersuchung bei Kalt- und Warmbad. Verschiedene Proben fügen sich zu einem Gesamtbild zusammen. Die Anpassung des Kreislaufs an Belastungen, welche durch geeignetes Training erzielt werden, geht bei v. D. teilweise verloren. Allzu leicht wird daraufhin ein „Myokardschaden" diagnostiziert und mit Digitalis oder gar Strophanthin behandelt, wo-

*) Vortrag in Bad Pyrmont am 22. 2. 1956 (Versorgungsanstalt) (gekürzt).

durch die Beschwerden meist iatrogen für dauernd fixiert werden, neben dem direkten Schaden einer unzweckmäßigen Therapie.

Auch die **Atmung** weist vegetative Funktionsstörungen im Rahmen der v. D. auf, meist Beschleunigung, doch auch Rhythmus- und Volumstörungen. Am **Magen-Darm-Kanal** und **Gallensystem** finden sich häufig Dyskinesien: der Reizmagen, die spastische oder atonische Obstipation (meist gemischt), Pseudokoliken der Gallenblase u. a., am **Harnsystem** die sogenannte Urina spastica oder Miktionsstörungen und Reizblase.

Störungen der Temperaturregulation, Neigung zum Schwitzen, unklare subfebrile Temperaturen über Wochen und Monate, **Stoffwechselstörungen,** die zum Beispiel bei Belastung mit Traubenzucker am Anstieg der Blutzuckerkurve und der nachfolgenden stark ausgeprägten hypoglykämischen Phase deutlich werden, Änderungen im Elektrolytgleichgewicht und im Grundumsatz lassen sich nur durch genauere Beobachtung beurteilen. Die äußerst wichtigen Symptome nervöser Art bis zur ausgesprochenen **Neurose** mit Fixierung und erheblicher Überbewertung der Beschwerden bedürfen stets einer sorgfältigen Beurteilung, wobei oft der Psychiater beigezogen werden muß. Vor allem sei nochmals auf larvierte echte Depressionen hingewiesen.

Der Krankheitswert dieser verschiedenen, für sich allein oder kombiniert vorkommenden Syndrome, ist äußerst wechselnd. Man kann von kompensierter v. D. sprechen, wenn keine ernsthaften Funktionsstörungen vorhanden sind, von dekompensierter v. D., wenn die Leistungsfähigkeit erheblich gelitten hat und eine dauernde Störung zu befürchten ist. Wie weit zum Beispiel am Herzen funktionelle Schäden schließlich zu organischen führen, wie weit organische Schäden dadurch früher als zu erwarten eintreten können, ist noch nicht einheitlich zu beurteilen. Man hüte sich aber vor Überwertung der oft dramatisch vorgetragenen Beschwerden und vor Fixierung durch eine Therapie, die nicht indiziert ist (zum Beispiel Strophanthin). Physikalische Behandlung, Ablenkung, Sedativa sind meist gut wirksam.

Wenden wir uns nun zum speziellen Problem der v. D. der **Heimkehrer.** Es scheint gesichert, daß die v. D. bei diesen besonders häufig als Spätschaden festzustellen ist. Faßt man die v. D. als Reaktion auf übermäßige körperliche und seelische Belastung auf, so ist ihre Häufigkeit gerade bei dieser Gruppe nicht weiter verwunderlich. Dazu kommen bei den Heimkehrern die Folgen der **Mangelernährung,** welche sie im Osten in den Jahren 1945—1948 oder noch länger alle in oft bis an die Grenze der Existenz gehendem Maße durchgemacht haben. Über die sogenannte „Dystrophie" existiert eine umfangreiche Literatur, wir selbst haben 1947 über 12 000 Rußlandheimkehrer untersucht, Meyeringh[1]) sogar 56 000. Sehr eingehend haben sich kürzlich Hochrein und Schleicher[2]) mit dem Problem der v. D. der Heimkerer im Hinblick auf die Dystrophie befaßt. Die mannigfachen Schäden des schweren Eiweißmangelschadens beziehen sich auf den gesamten Organismus. Unter den Spätschäden sind die chronischen Leberschäden besonders zu beachten, die selbst bis zur Zirrhose gehen können, besonders, wenn außerdem Infektionen — Hepatitis, Ruhr, Malaria u. ä. — durchgemacht wurden, was in vielen Fällen anzunehmen ist, und dem Unterernährten Überanstrengungen zugemutet wurden. Demgegenüber ist allerdings zu betonen, daß die nach 1949 Heimgekehrten sich in wesentlich besserem Ernährungszustand befanden und besonders diejenigen der letzten Jahre dank der Liebesgaben sogar in gutem Zustand. Die Erholung aus dem Zustand der Unterernährung erfolgt relativ rasch und vollständig, es bestehen jedoch gewisse Gefahren durch die bei frühzeitig Heimgekehrten im Stadium der Rekonvaleszenz häufige Überernährung, zumal mit Eiweiß und Fett, welche durch die Neigung zur Polyphagie begünstigt wird. Die noch bei der Heimkehr bestehende v. D. ist häufig bei entsprechender Behandlung abgeklungen. Viele Heimkehrer haben aber erst später ihre Beschwerden bekommen, wenn ihre Heimkehr zu **Konfliktsituationen** geführt hat, sei es in der Familie oder in der mangelnden Fähigkeit, sich in das Leben zu Hause sozial oder beruflich wieder einzuordnen, manchmal wohl auch durch falsche ärztliche Behandlung und Rentenbeurteilung. Es wäre deshalb wünschenswert, gleich nach der Entlassung aus Kriegsgefangenschaft einen eingehenden Status zu erheben, um die echten Schäden mit v. D. von den später häufigen Neurosen zu trennen und deren Entwicklung durch nachgehende Fürsorge bei der Wiedereingliederung ins neue Leben zu verhindern. Diese Prophylaxe scheint sehr wichtig und könnte dem Betroffenen viele Konflikte und dem Staat viele Renten sparen helfen.

Die **Spätschädenfrage** wird vor allem die Funktionsstörungen der Leber, Kreislaufschäden und zerebrale Schädigungen und Neurosen zu berücksichtigen haben. Eine strittige Frage ist die Entstehung von Hochdruck und Arteriosklerose als Folge der Gefangenschaft und Unterernährung oder wenigstens das zeitliche Vorverlegen im Sinne der Verschlimmerung. Ich glaube, daß diese Zusammenhänge nur in seltenen Ausnahmefällen anerkannt werden können. Die Eiweißmangeldystrophie führt zum Sinken des Blutdruckes und zur Bradykardie und ist ein gewisser Schutz gegen Arteriosklerose. Transitorische Hypertonien durch Regulationsstörungen bei Belastungen kommen wohl vor. Die brüske Wiederauffütterung in der Heimat bietet gewisse Gefahren, die Entwicklung einer Arteriosklerose zu begünstigen. Dabei bildet jedoch die endogene Bereitschaft zur Erkrankung eine wesentliche Voraussetzung. Man wird in besonders ungewöhnlichen Einzelfällen mit sehr frühzeitiger Entstehung und rascher Progredienz und sehr schweren Ernährungsschäden nach Infektionen und Überlastungen in der Gefangenschaft einen verschlimmernden Einfluß anerkennen dürfen, jedoch als Ausnahme. Die ganz überwiegende Mehrzahl älterer Menschen wird nicht unter diese Ausnahmen fallen dürfen. Auch die Familienanamnese ist dabei zu beachten.

Zusammenfassend läßt sich als Richtlinie für die **Beurteilung der v. D. bei Heimkehrern** eine allgemeingültige Regel nicht geben. In jedem Fall muß eine sehr eingehende Anamnese und ein durch entsprechende Funktionsproben ergänzter Befund versuchen, Ursache und Krankheitswert des Syndroms der v. D. zu klären. Häufig wird auch die psychische Situation durch einen Psychiater untersucht werden müssen. Selten wird die v. D. eine entschädigungspflichtige Folge des Wehrdienstes sein, welche eine über 20% liegende EM. bedingt; nur schwer funktionell Gestörte oder solche, bei welchen die v. D. nur Symptom eines ernsthaften Grundleidens ist, werden entsprechend höher zu bewerten sein. Bei der Beurteilung von Heimkehrern wird man die Folgen der Dystrophie, von Infektionen und schweren körperlichen und seelischen Belastungen besonders werten und von späteren neurotischen Symptomen der v. D. abtrennen müssen. Vorübergehende Verschlimmerung, selten Dauerschäden werden im begründeten Einzelfall als WDB anerkannt werden können. Man muß sich bei der Beurteilung der vegetativen Störungen der Heimkehrer nicht nach dem richten, was denkbar und theoretisch begründbar erscheint, sondern nach genauer Anamnese und Untersuchung mit geeigneten Methoden, nach der Gesamtpersönlichkeit und nach den gut fundierten Erfahrungen vieler Jahre. Dann wird das Urteil gerecht sein und damit werden auch die Interessen des Heimkehrers am besten gewahrt.

DK 616.839 - 008.64 : 355.257.7

Summary: The author gives a review of the vegetative dystonia with special regard to its occurrence in those former soldiers who returned late from POW camps. Some of the common causes of the syndrome of vegetative dystonia are endocrine disturbances, cerebral damages, poisonings and chronic infections. The manifestations are cardiac and circulatory disturbances, disorders of respiration, of the gastro-intestinal canal, of the biliary system, of the urogenital system, and of the metabolism.

This syndrome was often found in ex-POW's and is a consequence of physical and mental strain and continued undernourishment.

The judgment of these cases is most difficult and must be handled individually by careful anamnesis and physical and psychiatric examination in order to grant these men a fair compensation for transitory or permanent damage.

[1]) Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 1204.
[2]) Med. Klin. (1955), Nr. 48—52.

Résumé: Le diagnostic de la dystonie végétative est difficile à poser. Il ne peut être fait qu'après une anamnèse très soignée, un examen complet et une observation attentive. Les troubles de la régulation végétative sont polysymptomatiques et souvent sans valeur pathologique réelle. La question de la dystonie végétative pour faits de guerre ne peut être résolue par des considérations théoriques, mais seulement par une analyse poussée du cas particulier et de son évolution.

Anschr. d. Verf.: Göttingen, Med. Univ.-Klinik.

Aus der Chirurg. Universitätsklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Nissen*)

Operabilität und Indikation beim fortgeschrittenen Karzinom*)

von Dr. med. *L. Eckmann*

Zusammenfassung: Durchführbarkeit und Indikation operativer Eingriffe bei weit fortgeschrittenen Karzinomen und der Begriff der „Inoperabilität" werden zur Diskussion gestellt. Die Mitresektion krebsinfiltrierter Nachbarorgane und die Ausführung palliativer Tumorresektionen bei erwiesener Unmöglichkeit radikaler Eingriffe haben die Operationsindikation solcher Tumoren erweitert. Heilungsziffern beim Magen-, Rektum- und Mammakarzinom belegen die Berechtigung dieses Standpunktes. Ein Drittel der palliativ resezierten Magenkrebskranken überlebten 5 Jahre. Auch lokale Rezidive und isolierte Metastasen früher operierter Tumoren können manchmal erfolgreich reseziert werden. Im Verhältnis zur Schwere des Leidens ist das Risiko dieser Eingriffe gering.

In der Karzinomchirurgie begegnet man nicht selten **Grenzfällen,** bei denen sich die Frage stellt, ob noch operiert werden kann und ob noch operiert werden soll. Spricht man in solchen Fällen von einem „inoperablen" Karzinom, so läßt diese Bezeichnung nicht immer klar erkennen, ob die Durchführbarkeit des Eingriffes oder aber die Indikation verneint wird. Für beide Fragen indessen sind die Voraussetzungen der Beurteilung ständiger Veränderung unterworfen, und es scheint daher angebracht, in jedem Falle eines weit fortgeschrittenen bösartigen Tumors die maßgeblichen Gesichtspunkte im einzelnen zu berücksichtigen.

Dabei wird man sich sogleich Rechenschaft darüber geben, daß dem Begriff der **Operabilität** eine zeitlich sehr begrenzte und subjektiv beeinflußte Gültigkeit zukommt. Die Operabilität hängt weitgehend von der Erfahrung und den Möglichkeiten des einzelnen Chirurgen ab, ebenso aber vom jeweiligen Stand der Operationsbedingungen im weitesten Sinne.

Als Beispiel dafür sei ein damals 81j. Patient genannt, der uns im Juni 1952 wegen Blutungen aus einem tiefsitzenden Ösophaguskarzinom zugewiesen wurde. 4 Jahre zuvor war bei dem Patienten der stenosierende Tumor festgestellt und als inoperabel beurteilt worden. Es war eine Witzelfistel angelegt worden. Im Juni 1952 wurde nun die pathologisch-anatomisch allerdings palliative Resektion des Tumors mit Ösophagogastroanastomose vorgenommen, und der Patient konnte sich dann während mehr als 2 Jahren normal peroral ernähren, bis er im Alter von nahezu 84 Jahren einem Lokalrezidiv erlag.

Es zeigt sich an diesem Beispiel auch, daß der Begriff der 5-Jahres-Heilung, so wichtig er für die statistische Erfassung voraussichtlicher Dauerresultate sein mag, im Einzelfalle nicht als Maßstab dienen kann. Für einen in frühem Alter von Karzinom befallenen Patienten ist es gewiß von geringem Wert, wenn sein Leben um 2 oder 3 Jahre verlängert wird; für einen Patienten im 6., 7. oder 8. Lebensjahrzehnt hat die gleiche Lebensverlängerung jedoch eine ganz andere Bedeutung.

Der Begriff der Operabilität hat sich in letzter Zeit im wesentlichen dadurch erweitert, daß infiltrierte Nachbarorgane des primär vom Tumor befallenen Organes in die Resektion einbezogen werden. Dies gilt vor allem für das Magenkarzinom, wo die Mitnahme von Milz und Pankreasschwanz für eine früher „inoperable" Situation ein methodisch typisches Verfahren geschaffen hat. Bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen erlaubt die Mitnahme von Adnexen, Blasenanteilen und weiteren Organen des kleinen Beckens die Resektion früher als inoperabel beurteilter Tumoren. Dann hat beim Brustkrebs die Operabilität eine Erweiterung erfahren, seitdem bei Infiltration der Brustwand diese mitreseziert und der Defekt durch eine Plastik mit Hilfe der andern Mamma gedeckt wird (Sauerbruch).

Ob man in fortgeschrittenen Fällen einen Tumor als operabel oder inoperabel bezeichnet, hängt aber auch noch davon ab, wieweit man Operabilität schlechthin mit radikaler Operabilität identifiziert. Zum Beispiel kann ein Karzinom der kleinen Kurvatur des Magens wegen Infiltration des Mittel- oder Kopfteiles des Pankreas inoperabel sein. Entschließt man sich aber dazu, die randständigen Tumorpartien stehen zu lassen, so wird eine Resektion möglich. Dieser Möglichkeit, durch den bewußten **Verzicht auf die Radikalität** eine sonst undurchführbare Operation vornehmen zu können, begegnet man so regelmäßig, daß auf die prognostischen Aussichten dieses Vorgehens hinzuweisen ist. Diese sind nicht so schlecht. Schon vor Jahrzehnten haben Konjetzny und Anschütz beobachtet, daß nach unvollständiger Entfernung eines Karzinomes das zurückbleibende neoplastische Gewebe jahrelang inaktiv bleibt. Im gleichen Sinne sprechen in Übereinstimmung mit Anschütz auch unsere Erfahrungen mit eindeutig palliativer Resektion von Magenkarzinomen. Danach haben von 51 solchen Patienten, die an der Chir. Universitätsklinik Basel operiert wurden, 20 (40%) nach Ablauf von 3 Jahren kein Rezidiv gezeigt. Die Zahl der 5-Jahres-Heilungen betrug 35%. Dieses Ergebnis kommt nahe an das Resultat radikaler Magenchirurgie heran. Es darf nicht übersehen werden, daß nun gerade beim Magen die wirklich radikale Chirurgie des Karzinoms nicht die Regel darstellt, und daß deshalb Indikationen und Ergebnissen palliativer Eingriffe besonderes Gewicht zukommt. Auch die Stellungnahme zur totalen Gastrektomie hat diesem Umstand Rechnung zu tragen. Nissen hat darauf hingewiesen, wie unrealistisch dieser Eingriff ist, wenn ausgedehnte Drüsenmetastasen vorhanden sind. Sicher ist es in solchen Fällen sinnvoll, beim kardiawärts gelegenen Krebs das Antrum, beim pylorusnahen Tumor den Fundus zu belassen (Nissen). Dagegen hat die totale Gastrektomie beim metastasierenden Karzinom ihre Berechtigung, wenn sie nicht durch illusorische Vorstellungen über die Radikalität, sondern durch die Ausdehnung des Tumors diktiert wird und dann einen bewußt palliativen Eingriff darstellt. 3 Patienten, bei denen unter diesem Gesichtspunkt der Magen total entfernt wurde, stehen seit 2 bis 2½ Jahren in Beobachtung. Sie haben keine oder geringe Beschwerden, nahmen an Gewicht zu und sind wieder arbeitsfähig geworden. Bei einem weiteren Patienten wurde vor 5½ Jahren wegen Karzinoms des mittleren Ösophagus die palliative Resektion mit Ösophago-Gastro-Anastomose durchgeführt. Dieser Kranke weist jetzt eine ungestörte Speisepassage auf und ist als Holzarbeiter voll arbeitsfähig.

Es liegt nahe, diese Betrachtungsweise auch auf andere Karzinomfälle anzuwenden, bei denen grundsätzlich eine Tumorresektion im eigentlichen Sinne möglich wäre, im Hinblick auf den Grad der **Metastasierung,** oder weil es sich um **lokale Rezidive** handelt, aber unterbleibt. Auch hier können durch **palliative Eingriffe** langdauernde Remissionen erzielt werden. So haben Babcock und Bacon betont, daß trotz nachgewiesener Lebermetastasen die Resektion eines Rektumkarzinoms nicht selten um viele Jahre überlebt wird. Für das Kolon sind analoge Erfahrungen wohlbekannt.

Im Material unserer Klinik haben in den letzten 4 Jahren 5 von 30 Patienten mit weit fortgeschrittenem Kolonkarzinom die Operation mehr als 3 Jahre überlebt. Beim weit fortge-

*) Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. R. Nissen, zum 60. Geburtstag gewidmet.

schrittenen Rektumkarzinom waren es 4 von 32 Kranken, die eine „3-Jahres-Heilung" aufwiesen.

Die Frage, warum **Metastasen oder Tumorreste viele Jahre hindurch inaktiv** bleiben oder sich sogar zurückbilden, wenn die Hauptmasse des Tumors entfernt wird, ist durchaus offen. Man muß wohl annehmen, daß das Gleichgewicht zwischen Tumorwachstum und körpereigener Abwehr auch quantitativen Gesetzen unterliegt. Jedenfalls haben wir wiederholt einen Stillstand des Karzinomwachstums nach palliativen Krebsoperationen auch dann beobachtet, wenn unmittelbar vor dem Eingriff die Krankheit in raschem und erkennbarem Fortschreiten begriffen war. Vielleicht ist es kein Zufall, daß die meisten dieser Patienten in ihrer Anamnese wesentlich mehr und schwerere Infektionskrankheiten aufweisen, als der Durchschnitt unserer Karzinompatienten und ihnen demnach eine günstigere Immunitätslage zuzuschreiben ist (Ungar).

Von besonderem Interesse schien uns der Fall einer 80j. Patientin, bei der unter Zurücklassung von Netz und anderen Drüsenmetastasen im Jahre 1952 eine Magenresektion wegen Karzinoms vorgenommen wurde. Eines der metastatischen Knötchen wurde damals auch histologisch untersucht. Die Patientin ist 4 Jahre später an einem interkurrenten Leiden ad exitum gekommen, ohne jemals wieder irgendwelche Symptome von seiten ihres Karzinoms aufgewiesen zu haben. Eine kurze Zeit vor dem Exitus vorgenommene Laparoskopie hatte von den im Operationsbericht beschriebenen Metastasen nichts mehr erkennen lassen, ebensowenig die Autopsie.

Auch bei lokalen Rezidiven früher operierter Karzinome kann ein neuer Eingriff erfolgreich sein. Beim Mammakarzinom z. B. kann in solchen Fällen sekundär die Resektion der Brustwand vorgenommen werden, ähnlich wie die oben erwähnte Brustwandresektion im Zeitpunkt der erstmaligen Mastektomie. Zwei solche Patientinnen stehen seit einigen Jahren in unserer Beobachtung und befinden sich in einem guten Zustand. Beim Brustkrebs ergibt sich insofern eine besondere Situation, als hier im fortgeschrittenen Stadium eine Reihe von Eingriffen am innersekretorischen System erfolgversprechend sind (Lit. s. Walser).

Bei einem rechtsseitigen Kolonkarzinom kam es 1 Jahr nach der Hemikolektomie und Ileotransversoanastomose zu einem Rezidiv im Bereich der Anastomose mit Gewichtsverlust, Subileus und Ausbildung eines palpablen Tumors. Die Rezidivgeschwulst wurde wiederum reseziert, und die Patientin weist seit diesem Eingriff, der nahezu 2 Jahre zurückliegt, ein völlig ungestörtes Befinden auf. Bei einer 50j. Patientin haben wir im Anschluß an die Resektion eines Sarkoms des Magens eine isolierte obstruierende Metastase des Dünndarms wegen Ileus reseziert, und auch hier ist es später nicht mehr zu Passagebehinderungen gekommen. Diese Patientin ist allerdings seither an anderen Folgezuständen ihres bösartigen Leidens gestorben.

Man wird gewiß bei der Indikation zu derartigen Eingriffen auch das unmittelbare **Operationsrisiko** berücksichtigen, obwohl es sich in der Regel um Kranke handelt, deren Prognose ohne den Eingriff durchaus infaust ist. Der Entschluß zur Operation mag in manchen Fällen dadurch erleichtert werden, daß solchen Eingriffen nur mehr eine geringe primäre Operationsmortalität zukommt. So ist die nach der Angabe von Schmieden noch mit 30% Todesfällen belastete Dickdarmresektion viel ungefährlicher geworden (Mortalität von 4—0% bei Hollenbach, Eckmann und Noseda). Ähnliche Zahlen findet man für die subtotale Gastrektomie bei Magenkarzinom, wo die frühere Mortalität ca. 15—40% betrug (K. H. Bauer, Nicole, Finsterer), während neuere Statistiken eine Mortalität von 2—6% zeigen (Allen, Pack, Wangensteen). An unserer Klinik sind 1952—1954 bei 50 subtotalen Gastrektomien wegen Magenkarzinoms 2 Patienten nach der Operation gestorben.

Auch wenn die Ergebnisse dieser „Karzinomchirurgie an der Grenze der Operabilität" statistisch nicht besonders günstig sind, so läßt sich doch durch derartige Eingriffe eine Anzahl Kranker nicht nur am Leben erhalten, sondern wieder für das soziale und gesellschaftliche Leben zurückgewinnen. Auf anderem Wege wäre bei diesen Patienten heute kein ähnliches Behandlungsergebnis zu erzielen. Angesichts der Resultate und auch angesichts des im Verhältnis zum Leiden geringen Operationsrisikos, darf man auf dem Standpunkt stehen, daß auch diesem, an sich wenig verlockenden Indikationsgebiet Aufmerksamkeit zu schenken ist. DK 616-006.6-089-035.1

Schrifttum: Allen, A. W.: Brit. Med. J., 2 (1947), S. 540. — Anschütz, W.: Dtsch. Zschr. Chir., 214 (1929), S. 1. — Babcock, W. W. u. Bacon, H. E., in Maingot, R.: Abdominal operations, London (1955), S. 1411. — Bauer, K. H.: Das Krebsproblem, Berlin-Heidelberg (1949). — Eckmann, L.: German. Med. J., 1 (1956), S. 12. — Eckmann, L. u. Noseda, I.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 1167. — Finsterer, H.: Arch. Klin. Chir., 273 (1952), S. 611. — Hinton, J. W.: Ann. Surg., 127 (1948), S. 681. — Hollenbach, F.: Chirurg, 23 (1952), S. 155. — Konjetzny, G. E. u. Anschütz, W.: Die Geschwülste des Magens, Stuttgart (1921). — Nicole, R.: Helv. Chir. Acta, 13 (1946), S. 463. — Nissen, R.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 439. — Nissen, R.: Medizinische, 14 (1953), S. 1. — Pack, G., zit. n. Maingot, R.: Abdominal operations, London (1955), S. 380. — Sauerbruch, F.: Dtsch. Zschr. Chir., 86 (1907), S. 275. — Schmieden, B.: Arch. Klin. Chir., 200 (1933). — Ungar-Brachat, F.: Acta Un. int. canc., 9 (1953), S. 213. — Walser, A.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 497. — Wangensteen, O. H.: Canc. of the Esophagus and the Stomach, Amer. Cancer Soc. (1951).

Summary: Indication and feasibility of operative interventions in cases of advanced cancer as well as the term "inoperability" are discussed. The removal of cancer infiltrated organs in the neighbourhood, and the performance of palliative tumour resection in cases of definite impossibility of radical operations, have widened the operative indication of such tumours. Figures concerning cures in cases of cancer of the stomach, rectum, and of the breast prove the justness of this view-point. One third of those patients who underwent a palliative resection of gastric cancer lived longer than 5 years. Also local recidivations and isolated metastases of earlier operated tumours can sometimes be successfully resected. Compared with the severity of the disease the risk of these operations is considered unimportant.

Résumé: On discute les possibilités et les indications opératoires dans les cas de carcinomes avancés et le concept d'«inopérabilité». La possibilité de reséquer en même temps des organes voisins en cas de cancers infiltrants et d'effectuer des résections palliatives de tumeurs même quand une opération radicale s'avère impossible, a étendu le champ des indications opératoires de tumeurs de ce genre. Les chiffres de guérison après les opérations de cancers de l'estomac, du rectum et des seins justifient ce point de vue. Un tiers des malades qui ont subi une résection de l'estomac ont survécu plus de cinq ans. On peut de même opérer parfois avec succès des récidives locales et des métastases isolées de tumeurs qui ont été antérieurement opérées. Le risque de ces interventions est petit comparé à la gravité du mal.

Anschr. d. Verf.: Basel, Bürgerspital, Chir. Univ.-Klin.

Forschung und Klinik

Aus der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Worms (Rhein) (Chefarzt u. Direktor: Priv.-Doz. Dr. *H. Dörr*)

Mastitis-Probleme *)

von *H. Dörr*

Zusammenfassung: Hinweis auf die Klinikfreudigkeit der Kreißenden. Herabsetzung derselben durch Befürchtungen, in der Klinik an einer Mastitis zu erkranken. Guter Stillwille, wenn das Stillgeschäft schmerzfrei ist, deshalb Rhagaden-Prophylaxe. Dadurch Vermeidung der Mastitis und weitere Hebung der Stillfreudigkeit. Dies kann erreicht werden durch die Freiluftbehandlung der Mammae und Mamillae schon in der Schwangerschaft. Wenigstens im Zimmer föhnen. Abtupfen mit 1%iger Kali-permang.-Lösung oder kurzes Abwaschen der Mamillae mit phiso-Hex. Dünnes Salbenläppchen auf die Mamillae mit Aureomycin-, Leukomycin-, Chloramphenicolsalbe. Den wasserlöslichen Salben wäre der Vorzug zu geben. Dauernde strenge Überwachung des gesamten Personals der geburtshilflichen Abteilung. Bakteriologische Kontrolle durch Hals-Nasen-Ohren-Arzt und Zahnarzt. Mundpflege, Mundschutz, antiseptische Waschungen der Hände der Wöchnerinnen vor jedem Anlegen. Entkeimungslampe in das Säuglingszimmer. Belehrung der Wöchnerinnen, auch zu Hause die Regeln der Klinik zu befolgen.

In letzter Zeit wird mündlich und schriftlich — vor allem aber mündlich — die Ansicht vertreten, die Mastitis würde in Kliniken zunehmen. Die Hausgeburtshilfe könne sich rühmen, in diesem Punkt viel günstiger abzuschneiden. Während für die pessimistische klinische Beobachtung genaue Zahlen angeführt werden, vermißt man exakte Angaben für die optimistische hausgeburtshilfliche Beurteilung. Rühmenswerte Ausnahmen machen Statistiken aus den südamerikanischen Ländern, die zugunsten der klinischen Geburtshilfe sprechen.

Wenn eine Gravida heute die Klinik zur Entbindung aufsucht, dann will sie sowohl unter der Geburt als auch nachher den Schutz des Hauses genießen. Unsere geburtshilflichen Zahlen hinsichtlich Morbidität der Mütter und Mortalität der Kinder wären sicher besser, wenn wir es erreichen würden, daß die Frauen einige Tage vor dem errechneten Termin in die Klinik kommen könnten. Sind die seinerzeitigen guten Erfolge Dörflers nicht doch letzten Endes darauf zurückzuführen, daß er forderte, eine Gravida, die von ihm betreut werden will, soll 8 Tage vor dem wahrscheinlichen Wehenbeginn in seine Klinik kommen?

Das Krankenhaus hat seinen Schrecken hinsichtlich einer operativen Entbindung verloren. Das **Schreckgespenst der drohenden Mastitis** ist leider geblieben und wird bleiben, wenn wir fortfahren, durch Meldungen über zunehmende Mastitiden die Schwangere und ihre Angehörigen zu beunruhigen. Aber gerade um von einer Mastitis verschont zu bleiben, sucht die Wöchnerin den Schutz des Spitals, in der Meinung, der Klinik müßten Quellen zugängig sein, die sie vor dieser gefürchteten, langwierigen und schmerzhaften Erkrankung bewahren, abgesehen von verunstaltenden Operationen.

Solange wir einer Schwangeren nicht hundertprozentig versprechen können, daß die Brustdrüsenentzündung eine Ausnahme bleibt, sucht die Gravida einen Ausweg in dem Widerstreit Klinikentbindung — geschützter Verlauf einerseits, Wochenbett — eventuell in Kauf nehmen einer Mastitis andererseits.

Wir haben nämlich immer dann, wenn aus Kliniken eine Häufung von Mastitisfällen gemeldet wurde, bemerkt, daß die Schwangeren bereits in der Sprechstunde sich mit der Bitte an uns wandten, nicht stillen zu müssen. Sie äußern diesen Wunsch in ziemlich kategorischer Form, nicht aus mangelnder Mutterliebe — man muß sich hüten, den Frauen einen solchen Vorwurf zu machen —, sondern beherrscht von der panischen Angst, daß Stillgeschäft und nachfolgende Mastitis ein unabwendbares Ganzes bilden. Wir halten diese of tief eingegrabene Furcht auch mit für den Grund der häufig nicht ausreichenden Milchproduktion.

Als im Mai/Anfang Juni dieses Jahres die geburtshilfliche Abteilung mit Wöchnerinnen überfüllt war und dank der Fürsorge unseres Pflegepersonals keine Mastitis, auch nicht der Beginn einer solchen, zu verzeichnen war, das Stillen ohne Schmerzen verlief, da die Rhagaden-Prophylaxe tadellos funktionierte, stillten freudig sämtliche Wöchnerinnen und erzielten sogar einen Überschuß. Diese Beobachtung wiederholte sich. Heute können wir erfreulicherweise wieder von einem ausgesprochenen Stillwillen der Mütter sprechen.

Die oft irrsinnige Angst vor dem Komplex Stillgeschäft — Brustdrüsenentzündung dadurch zu bekämpfen, daß man den hohen Wert der Muttermilch aufzeigt, die Einfachheit der Ernährung anführt, ist meist ein vergebliches Bemühen, da sofort Beispiele genannt werden von prächtig gedeihenden Kindern, auch aus der engeren Familie, die künstlich ernährt wurden.

Wir sehen heute unsere Hauptaufgabe darin, den Frauen eine **Vorbeugung gegen die Mastitis schon in der Schwangerschaft** immer wieder zu lehren, die — so glauben wir — genau wie unsere Eklampsieprophylaxe zum Erfolg geführt hat.

1. Die Brust soll so oft wie möglich täglich mit der **Luft** in direkte Berührung kommen. Ist dies im Freien nicht möglich, dann morgens und abends wenigstens beim Waschen. Wo ein Föhn im Hause ist, soll er für die Brust einige Minuten benutzt werden. Zwei- bis dreimal täglich 2—3 Minuten ihn anzuwenden, dürfte trotz des heute herrschenden pathologischen Zeitmangels nicht zu viel verlangt sein. Wer die Berichte Albert Schweitzers aufmerksam liest, wird wissen, daß eine Mastitis für die den Oberkörper frei tragenden Eingeborenen unbekannt ist. Bedeckt wird die Areola mammae mit einer einfachen Lage Mull. Sonst wird ein Halter empfohlen, der Papille und Mamille freiläßt, so daß sie möglichst viel Luft berühren kann. Das Vollbad und die Dusche werden bis zum Termin durchgeführt. Möglichst oft, wenn angängig täglich einmal, soll die Areola mammae mit einer 1%igen $KMnO_4$-Lösung abgetupft werden in den letzten 4 Wochen vor dem Termin. Vorher ist kurz mit weichem, glattem Waschlappen und wenig Seife abzuwaschen. Durch das Kal. perm. erreichen wir eine leicht gerbende und leicht desinfizierende Wirkung. Den Absonderungen aus den Montgomeryschen Drüsen, deren Sekret sich leicht zersetzt, messen wir eine große Bedeutung bei für die Einrisse, die ja meist nur mit der Lupe wahrzunehmen sind. Diese Behandlung mit $KMnO_4$ wird auch im Wochenbett fortgesetzt. Jetzt läßt sich viel einfacher und schneller dieses Verfahren mit phiso-Hex erreichen.

Die größte Bedeutung für die Mastitisprophylaxe hat u. E. die Freiluftbehandlung, die leider mangels geschützter Anlagen nicht immer durchführbar ist. Wir haben aber die Beobachtung gemacht, daß blonde und rothaarige Patientinnen mit ihrer empfindlichen Haut frei blieben von Rhagaden und somit auch von einer Mastitis, wenn sie häufig kurze Licht- und Luftbäder durchführten. Besonders fielen uns jene Frauen auf, die im Frühjahr dem Schisport in einer dem weiblichen Körper zuträglichen Art huldigten und die Gelegenheit wahrnahmen, ihren Oberkörper häufig der Sonne und der Luft auszusetzen. Natürlich soll dies nur kurz geschehen, da ein Zuviel bekanntlich schadet.

*) Nach einem auf dem Mittelrheinischen Gynäkologen-Kongreß in Mainz am 24. Juli 1955 gehaltenen Vortrag. Herrn Prof. Dr. A. Mayer zum 80. Geburtstag gewidmet.

2. Diese Maßnahmen blieben ohne Erfolg, würde man nicht den **Händen der Wöchnerinnen und des gesamten Pflegepersonals** besondere Aufmerksamkeit schenken. Ein Vollbad erhält jede Kreißende bis zur Eröffnungsperiode. Bevor die Entbundene auf Station gelegt wird, gehört zur allgemeinen Toilette auch die der Mamillae, die wiederum mit $KMnO_4$ (1%) abgetupft werden, wie es vor jedem Anlegen erfolgt. Neuerdings nehmen wir phiso-Hex.

Die mit einem Mundschutz versehene Wöchnerin — und jede hat ihn beim Stillen zu tragen — bürstet mit eigener weicher Bürste ihre Hände, insbesondere die Fingernägel, mit Sagrotan oder Zephirol (½- bis 1%ig). Es wird ihr immer wieder untersagt, die Warze anzufassen, nur außerhalb der Areola greift sie zu. Die Stilldauer von 20 Minuten wird bei keiner Wöchnerin überschritten. Nach dem Stillen tupfen wir nochmals kurz mit Permanganat ab und lassen die Warzen mit einem dünnen Salbenläppchen bedecken.

Ob man Salben aus der Antibiotikareihe mit einem optimalen Wirkungsspektrum verwendet oder eine mit Perubalsam versehene Salbe, dürfte gleich sein. Jedenfalls glauben wir, von der Aureomycin-, Chloramphenicol- und Leukomycinsalbe nur Gutes gesehen zu haben, weil mit deren Anwendung eine merkliche Senkung der Mastitisfälle eintrat, ohne daß eine Resistenzsteigerung zu beobachten war.

1950:	323 Geburten	—	5,5% Mastitis-Fälle
1951:	343 Geburten	—	3,5% Mastitis-Fälle
1952:	415 Geburten	—	2,6% Mastitis-Fälle
1953:	422 Geburten	—	0,4% Mastitis-Fälle
1954:	423 Geburten	—	0,3% Mastitis-Fälle
1955:	482 Geburten	—	0,5% Mastitis-Fälle

Wir haben in diesen Zahlen alle Fälle aufgeführt, ob inzidiert werden mußte oder nicht, auch wenn durch frühzeitige Röntgenbestrahlung, Abpumpen und Antibiotika ein völliger Rückgang erreicht wurde. Es sind auch die Frauen mit angegeben, die nach der Entlassung eine Mastitis bekamen, obwohl wir der Meinung sind, daß zu Hause sofort die Sorgfaltsübung entfällt und man für diese Mastitiden nicht die Klinik verantwortlich machen sollte.

Allein der Salbenbehandlung eine Verringerung oder gar ein **Verschwinden der Brustdrüsenentzündung** zuzuschreiben, ist natürlich nicht richtig.

Wir führen unsere Senkung darauf zurück, daß

1. das gesamte Pflegepersonal auf der geburtshilflichen Abteilung einer ständigen bakteriologischen Überprüfung unterliegt und auch die Mundpflege eine besondere Aufmerksamkeit erfährt,

2. ebenso die Wöchnerinnen ständig unter bakteriologischer Überwachung stehen, wobei die Abstriche durch Zahnarzt und H.N.O.-Arzt vorgenommen werden,

3. die Vorbeugung schon in der Schwangerschaft einsetzt,

4. im Säuglingszimmer eine Entkeimungslampe mehrfach in Tätigkeit gesetzt wird. Wir schalten sie ein, wenn die Säuglinge angelegt werden.

Die Verbannung der Mastitis aus den Kliniken oder wenigstens ihre Verringerung muß für uns ebenso wichtig sein wie die schmerzarme Geburt oder die Senkung der Mortalität der Sektio auf promillige Zahlen.

Wir glauben, daß mit dem Verschwinden der Mastitis aus den Kliniken der Stillwille und die Stillfreudigkeit, die immer noch darniederliegen, von selbst gehoben werden.

Man wird wohl den Einwand erheben, daß die Abwehr gegen Infekte allgemein besser geworden ist infolge des besseren Lebensstandards. Damit stimmen aber nicht die auch aus Westdeutschland gemeldeten Infektionszahlen überein, vor allem auch nicht die Infektionswellen, welche Amerika mit seinem höchsten Lebensstandard heimsuchen, wobei den Begriff Lebensstandard jeder auf seine Weise auslegt.

Ferner war, wenigstens in unserem Wormser Raum, um 1939/40 die Mastitishäufigkeit erschreckend hoch, 5% und mehr waren keine Seltenheit, vor allem waren die schweren Verlaufsarten besorgniserregend, die sogar Amputationen notwendig machten.

Begnügen wir uns nicht damit, die Mastitis als notwendiges Übel hinzunehmen, sondern überprüfen wir immer wieder die Wochenstation und die mit ihr in Berührung kommenden Faktoren, z. B. auch die Wäscherei. Wir sind eines Tages dahintergekommen, daß Wäschestücke der Kinderklinik in das Wäschepaket der Frauenklinik gelegt wurden. Oder eine neue Nachtwache legte bereits vor 5 Uhr die Säuglinge an, ohne die aseptischen Kautelen zu beachten. Sie wollte übereifrig den Säuglingsschwestern Arbeit abnehmen. Nur zwei Beispiele von vielen.

Und wenn man selbst nichts findet, verliert man keineswegs an Ansehen, wenn man den Leiter oder Oberarzt der benachbarten Universitätsklinik bittet, einige Stunden zu opfern, um mit einem nach Fehlerquellen zu fahnden, da man in der eigenen Klinik manches im Laufe der Jahre übersieht, was dem neutralen Beobachter sofort auffällt. Die Wirtschaftler kennen schon sehr lange den Begriff der Betriebsblindheit.

DK 618.19 - 002 - 084

Schrifttum: Breuning u. Harnisch: Erneuter Anstieg der Mastitisfrequenz. Zbl. Gynäk. (1955), H. 11. — Burger, K.: Lehrbuch der Geburtshilfe, Springer Verlag (1950). — Dörr u. Sittel: Bakteriologische Untersuchung der Muttermilch und ihre Beziehung zur Mastitis. Zbl. Gynäk. (1953), H. 46. — Gerich: Gibt es eine wirkungsvolle Mastitis-Prophylaxe? Zbl. Gynäk. (1955), H. 31, S. 1208. — Jaschke v.: Biologie u. Pathologie des Weibes (Seitz-Amreich), Verlag Urban & Schwarzenberg (1953), S. 773. — Lichtenstein: Zur Prophylaxe der puerperalen Mastitis. Zbl. Gynäk. (1956), H. 19, S. 729. — Muth: Zur Mastitis puerperalis. Geburtsh. Frauenhk. (1956), S. 271. — Noack: Die Mastitis in der Penicillin-Ära. Geburtsh. Frauenhk. (1955), H. 3, S. 224. — Preisler: Die antibiotische Behandlung der Mastitis puerperalis mit bes. Berücksichtigung des Erythromycins. Zbl. Gynäk. (1955), H. 38. — Priese: Die Frühbehandlung der Mastitis puerperalis mit Echinacin. Zbl. Gynäk. (1954), H. 19. — Schultz: Bemerkungen zur Arbeit Noack. Geburtsh. Frauenhk. (1955), H. 10, S. 936. — Stoeckel: Lehrbuch der Geburtshilfe, Verlag Fischer, Jena (1951). — Rupp: Prophylaxe u. Therapie der Mastitis puerperalis, Fortschr. d. Med. (1956), Nr. 11. Siehe dort u. bei den oben angeführten Arbeiten weitere Literatur.

Summary: The author draws attention to the desire of women in labour to seek parturition in hospital. This desire, however, is often diminished by the fear of acquiring mastitis in the clinic. The women are usually willing to breast feed their babies provided the act of suckling is painless. Therefore, prophylaxis against rhagades is necessary. If mastitis can be avoided the desire to nurse the baby will be even greater. This can be attained by fresh-air treatment of the breast and of the nipples (commenced already during pregnancy). It can be carried out by application of an electric fan in the room. Dabbing the nipple with a 1% solution of potassium permanganate, or wiping it over with phiso-Hex is advocated. A thin piece of gauze with aureomycin-, leukomycin-, or chloramphenicol ointment should be applied to the nipple. Water-soluble ointments are preferable. There should be strict supervision of the personnell of the obstetric department, bacteriological checks by ENT specialists and dentists, and care and protection of the mouth. The mother's hands should be washed in an antiseptic solution before breast feeding. The installation of disinfectant lamps in the infant's ward is advocated. Women in child-bed must warned to observe these clinical rules also at home.

Résumé: Les parturientes ne redoutent généralement pas un séjour à l'hôpital, mais elles ont peur d'y avoir une mastite. Elles allaiteront volontiers quand l'allaitement se fera sans douleur et pour cela il faut éviter qu'elles aient des rhagades. On évite ainsi les mastites et on rend l'allaitement agréable. On peut atteindre ce but en fortifiant et en soignant la peau des seins et des mamelons par une cure à l'air libre et ceci déjà durant la grossesse. Il faut au moins faire passer sur les seins un courant d'air. On tamponne avec une solution de permanganate de potassium à 1% et on lave brièvement les mamelons au phiso-hex. On applique de minces pansements recouverts d'auréomycine, de leucomycine ou de chloramphénicol. Il est préférable d'utiliser des pommades hydrosolubles. Il faut surveiller de près tout le personnel du service obstétrical, faire des contrôles bactériologiques par l'oto-rhino-laryngologiste et le dentiste. L'accouchée doit bien veiller aux soins de propreté de la bouche et laver ses seins avant de mettre son nourrisson au sein. Des lampes stérilisatrices dans les pouponnières sont à conseiller. Il faut aussi apprendre aux accouchées à continuer à se soigner chez elles après leur sortie de la clinique.

Anschr. d. Verf.: Worms a. Rh., Stadtkrankenhaus, Frauenklinik.

Aus der Chirurgischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Ulm (Donau) (Chefarzt: Prof. Dr. med. *F. F. Niedner*)

Das Vorkommen von Antibiotika-resistenten Staphylokokken und ihre Bekämpfung in der Klinik

von Dr. med. *W. Schaal*

Zusammenfassung: Bei bakteriologischen Untersuchungen des Nasen-Rachen-Raumes und der Hände des Klinikpersonals wurden bei 48 von 71 Untersuchten Penicillin-resistente Staphylokokken gefunden. Durch örtliche Anwendung von Tromalyt-Inhalat als Aerosol gegeben, konnten die pathogenen Keime im Nasen-Rachen-Raum beseitigt werden. Durch örtliche Anwendung einer Satinasept-Kreme wurde die pathogene Hautflora zerstört. Schwere Superinfektionen wurden seit dieser Maßnahme an der Klinik nicht mehr beobachtet.

Die Entwicklung Antibiotika-resistenter Staphylokokken und ihre Folgen

Gewisse Staphylokokkenstämme haben eine natürliche Resistenz gegen Penicillin durch die Bildung von Penicillinase. Durch Rammelkamp und Maxon wurden erstmals Penicillin-resistente Staphylokokken (P.-r. St.) isoliert, die während der Behandlung mit Penicillin am Menschen aufgetreten waren. Parallel dem Einsatz an Penicillin stieg auch die Zahl der P.-r. St. und mit diesen wiederum die Zahl der Superinfektion in den Kliniken. Finnland und Haught konnten nachweisen, daß größtenteils die Übertragung der Infektion durch das Pflegepersonal zustande kommt, weniger durch den Kontakt der Patienten untereinander. Während die Superinfektionen in früheren Jahren im allgemeinen nur zu örtlichen Wundstörungen führten, wurden in den letzten Jahren Allgemeininfektionen mit lebensbedrohlichem Charakter durch P.-r. St. beobachtet. Der vermehrte Einsatz von Breitband-Antibiotika spielte hierbei eine bedeutende Rolle.

Eigene Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse

An der eigenen Klinik wurde in den letzten Jahren eine Zunahme von Staph.-Superinfektionen sowohl im örtlichen Wundgebiet wie auch an den Organen beobachtet. Diese zeigten sich in Gestalt von meist nekrotisierenden Parotitiden, Pankreatitiden, Bronchitiden und schließlich auch Infektionen des Dick- und Dünndarmes in Form der Enterokolitis, der Colitis pseudomembranacea, der Colitis necroticans. Es wurde daraufhin der Entschluß zu einer eingehenden bakteriologischen Untersuchung des Klinikpersonals gefaßt.

Untersucht wurden 71 Personen, die in meist verantwortlichen Stellungen im Hause tätig waren. Die Untersuchungen bzw. die Abnahme des bakteriologischen Untersuchungsmateriales wurde überraschend durchgeführt, so daß eine vorherige Desinfektion nicht möglich war. Das Ergebnis der Untersuchung ist aus der untenstehenden Tabelle zu entnehmen.

Zahl der Versuchspersonen: 71

	Nasen-Rachen-Raum	Hände	P.-resistent
Staphyl. aur. haem. coagulasepositiv	23	23	38
Nichthämolysierende Staphyl.	33	68	18
Gesamtzahl	49	71	48

Es waren also unter den 71 untersuchten Personen 48, die entweder an den Händen oder im Nasen-Rachen-Raum oder an beiden Stellen P.-r. St. hatten, d. h. zwei Drittel des Personals waren Träger P.-r. St.

Als pathogene Erreger dürfen wohl in erster Linie die P.-r. hämolysierenden St. angesehen werden. Die nichthämolysierenden Staphylokokken, aureus und albus, haben sicher, soweit es sich nicht um P.-r. Keime handelt, nur eine untergeordnete und keine pathogene Bedeutung.

An den Händen fanden sich neben den Staphylokokken noch bei 34 Personen koliforme Erreger, bei 20 Personen Monilien und bei 7 Proteus vulgaris. Im Nasen-Rachen-Raum wurde bei allen Versuchspersonen in reichlicher Kolonienzahl der physiologischerweise vorhandene Streptococcus salivarius gefunden, doch waren auch bei 21 Personen koliforme Keime vorhanden.

Gegenmaßnahmen

Zur Bekämpfung der P.-r. St. des Nasen-Rachen-Raumes schien uns das von Winter aus der Kapuzinerkresse entwickelte Tromalyt-Inhalat besonders geeignet. Die Verwendung eines von früher her bekannten Antibiotikums schied von vornherein aus, weil sonst bei günstigem Behandlungsergebnis über kurz oder lang mit einer Resistenz zu rechnen war, die es gerade zu verhindern galt.

Tromalyt, das nach Abraham und Florey wohl auch in die Gruppe der Antibiotika einzugliedern ist, jedoch eine andere Wirkung entfaltet, hat ein sehr breites und hochwirksames Spektrum, sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Erreger. Es ist besonders wirksam gegen Staphylococcus aureus und Ech. coli. (Winter, Halbeisen, Stickl). Das Tromalyt-Inhalat wurde auf die Hälfte mit Wasser verdünnt und im Aerosol-Apparat zur Vernebelung gebracht. Es wurden etwa 10—20 Atemzüge durch den Mund ein- und durch die Nase ausgeatmet, damit war die Garantie gegeben, daß der gesamte Nasen-Rachen-Raum mit dem Wirkstoff benetzt wurde. Wenn möglich wurde zweimal täglich, sicher aber einmal am Tage inhaliert. Die beiden ersten Inhalate reizten gelegentlich empfindliche Schleimhäute. Manche Personen gaben auch nach der Inhalation eine geringe Benommenheit bzw. etwas Schwindel an. Nach der dritten Inhalation hatten sich alle Versuchspersonen an das Präparat gewöhnt, so daß von diesem Zeitpunkt an keine Unannehmlichkeiten mehr angegeben wurden. Die Behandlung erstreckte sich insgesamt über 2 Wochen.

Die Desinfektion der Hände, die am einfachsten mit einem der bekannten und bewährten flüssigen Oberflächendesinfizientien durchzuführen gewesen wäre, haben wir mit einer hexachlorophenhaltigen Hautkrem vorgenommen. Es war anzunehmen, daß der Wirkstoff in der Kreme länger an der Haut haften bleiben und tiefer in die Haut eindringen würde, wodurch ein bleibender Wirkstoffilm bei häufigerer Anwendung auf der Haut erzeugt würde. Als hexachlorophenhaltiger Wirkstoff wurde Satinasept gewählt, das sich uns in flüssiger Form in der präoperativen Hautdesinfektion seit langer Zeit sehr bewährt hatte. Die Hautkreme wurde uns auf Wunsch hergestellt. Die Hände wurden 2- bis 3mal täglich nach dem Händewaschen eingerieben. Nebenerscheinungen wurden bei ihrer Anwendung nicht beobachtet. Als Wirkstoffträger eine Kreme zu wählen, hatte auch noch einen zweiten Grund. Will man auf die Dauer eine freiwillige unkontrollierte Desinfektion beim Pflegepersonal erreichen, dann dürfen keine Unannehmlichkeiten mit der Durchführung verbunden sein. Bei einer wohlriechenden Hautkreme konnte man dies, vor allem beim weiblichen Krankenhauspersonal, annehmen, zumal, wenn die Kreme kostenlos zur Verfügung gestellt wurde. Nach 14 Tagen wurden die 71 Versuchspersonen erneut untersucht. Das Ergebnis war, wie die Tabelle zeigt, folgendes[1]):

Zahl der Versuchspersonen: 71

	Nasen-Rachen-Raum	Hände	P.-resistent
Staphyl. aur. haem. coagulasepositiv	2	4	1
Nichthämolysierende Staphyl.	1	53	—
Gesamtzahl	3	57	1

Es muß bei der Bewertung des Resultates neben dem Verschwinden der P.-r. St. auch hervorgehoben werden, daß die

[1]) An dieser Stelle sei auch Herrn Dr. Rehm und seinen Assistentinnen vom Bakt. Untersuchungslabor Illertissen für die Durchführung der bakteriologischen Untersuchungen bestens Dank gesagt.

Kolonienzahl der nichthämolysierenden Staphylokokken an den Händen stark zurückgegangen war, so daß man es mit einem ganz vereinzelten Vorkommen bezeichnen kann. Lediglich zwei der Versuchspersonen behielten Staphylococcus aureus haem.; diese waren bei einer Person p.-resistent. Diese gab nach Bekanntwerden des Resultates auf Befragen zu, daß sie die Tromalyt-Aerosol-Inhalationen versäumt hatte. Es wurde somit unbeabsichtigt eine Kontrolle durchgeführt, durch die die Wirksamkeit der eingeschlagenen Maßnahmen ersichtlich wird. Bei einer Nachbehandlung der beiden Versuchspersonen mit Tromalyt-Inhalat über weitere 10 Tage verschwanden bei diesen auch die hämolysierenden Staphylokokken aus dem Nasen-Rachen-Raum.

Das Vorkommen nichthämolysierender Staphylokokken auf der Haut, ist als ubiquitär zu bezeichnen, so daß diesen Keimen, wenn keine Resistenz vorliegt, keine Bedeutung zukommt. Nach neueren Auffassungen ist eine völlige Keimfreiheit auf der Haut unphysiologisch und somit meist Ausgangspunkt für ein pathologisches Geschehen. Es darf daher begrüßt werden, daß diese Keime nicht ganz zerstört wurden. Auch die Verschmutzung der Hände mit koliformen Keimen, Monilien und Proteus, die bei der ersten Untersuchung ziemlich stark war, wurde nach der Behandlung nicht mehr beobachtet. Im Nasen-Rachen-Raum ging die Keimzahl der koliformen Errreger so stark zurück, daß nur noch ein ganz vereinzeltes Vorkommen nachzuweisen war.

Faßt man das Ergebnis zusammen, so kann gesagt werden, daß unter der Behandlung die pathogene Flora beseitigt wird und die physiologischen Keime wohl vermindert, aber nicht voll zerstört werden.

Auswirkungen der Behandlung auf die Superinfektionen

Außer den oben beschriebenen desinfizierenden Maßnahmen am Klinikpersonal wurde noch zusätzlich

1. der Einsatz aller Antibiotika einer strengsten Indikation unterzogen;
2. wenn immer nur möglich, vor dem Einsatz eines Antibiotikum eine Resistenzbestimmung durchgeführt;
3. wurde bei allen Patienten, die später als 10 Tage nach Krankenhausaufnahme zur Operation kamen, eine 3- bis 5tägige Vorbehandlung mit Tromalyt-Dragées — 3mal 5 Dragées pro die — durchgeführt.

Durch diese Gesamtmaßnahmen läßt sich heute, 8 Monate nach Beginn, klar erkennen, daß nur noch in vereinzelten Fällen Superinfektionen auftreten und daß diese sich ausschließlich auf örtliche Wundstörungen beschränken. Gefährliche Superinfektionen wurden nicht mehr beobachtet.

Es ist zu erhoffen, daß durch die örtliche Desinfektion des Nasen-Rachen-Raumes und der Hände, wenn sie laufend über Monate fortgesetzt wird, wie es an der eigenen Klinik geschieht, ein erneutes Auffladkern von Staphylokokken-Superinfektionen nicht mehr vorkommt. Bakteriologische Nachuntersuchungen in gewissen Zeitabständen sind aus Kontrollgründen sicher erforderlich. Es wäre wünschenswert, wenn an anderen Kliniken Nachprüfungen durchgeführt würden. DK 616.981.25 - 085

Schrifttum: 1. Fabre: Praxis, 27 (1953), S. 49. — 2. Mack, F.: Schweiz. med. Wschr., 52 (1952), S. 1337. — 3. Senn, A.: Praxis Bern, 42 (1953), S. 407. — 4. Grüneis, P., Haschek, A.: Wien. klin. Wschr., 65 (1953), S. 990. — 5. Dearnig, W. H., Stechnau, F. R.: Proc. Staff. Met. Mayo clin., 28 (1953), S. 121. — 6. Helmig, H.: Schweiz. med. Wschr., 50 (1954), S. 382. — 7. Kiewitz, M., Willers, H.: Mschr. Kinderhk., 102 (1954), S. 472. — 8. Honerla, H. G.: Arch. Kinderhk., 150 (1955), S. 62. — 9 Liebegott, G., Dolff, C.: Medizinische, 19 (1955), S. 498. — 10. Poche, R.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), S. 149. — 11. Groß, R.: Medizinische (1955), S. 1669 u. 1710. — 12. Knörr, K., Lohss, F.: Medizinische (1955), S. 1673. — 13 Meyer, G.: Medizinische (1955), S. 1679. — 14. Heiss, F.: Medizinische (1955), S. 1593. — 15. Schaper, G.: Medizinische (1955), S. 1610. — 16. Behrend, H.: Medizinische (1955), S. 1608. — 17. Kimig, J.: Geburtsh. Frauenhk., 13 (1953), S. 673 u. 805. — 18. Rieckert, P.: Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 855. — 19. Rammelkamp, C. H. a. Maxon, T.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 51 (1942), S. 386. — 20. Barber, M. a. Zozevadowska-Dowzenko, M.: Lancet (1948), S. 641—644. — 21. Barber, M. a. Whitehead, J. E. M.: Brit. Med. J., 2 (1949), S. 565—569. — 22. Böe, J. a. Vogelsajg, T. M.: Acta Path. Microbiol. Scand., 29 (1951), S. 368—372. — 23. Finnland, M. a. Haight, T. H.: Arch. Int. Med., 91 (1953). S. 143—158. — 24. Barber, M., Hayboe, F. G. J. a. Whitehead, J. E. M.: Lancet (1949), S. 1120—1125. — 25. Reiss, E., Pulaski, E. J., Amspacher, W. H. a. Conteras, A. S.: N. England J. Med., 246 (1952), S. 611—612. — 26. Lowbury, E. J. L., Topley, E. a. Hood, A. M.: Lancet (1952), S. 1036—1042. — 27. Birnstingl, M. A., Shooter, R. A. a. Hunt, M. F.: Brit. Med. J., 4778 (1952), S. 253—254. — 28. Rountree, P. M. a. Thomson, E. F.: Lancet (1952), S. 262—265. — 29. Janbon, M., Bertrand, L., Salvaing, J. a. Labange, R.: Montpellier méd., 95 (1952), S. 300—311.

Summary: Hands and naso-pharyngeal cavities of hospital personnel were made subject to bacteriological examinations. 48 out of the 71 tested persons revealed penicillin resistant staphylococci. The pathogenic germs within the naso-pharyngeal cavity could be eliminated by local application of tromalyt-inhalat by means of aerosol-spray. The pathogenic flora of the skin was destroyed by application of satinasept creme. Since the introduction of these measures no more severe superinfections were noted at the clinic.

Résumé: On a fait des examens bactériologiques des cavités nasales, de la gorge et des mains du personnel de la clinique et on a trouvé que 48 personnes sur 71 qui avaient été examinées, étaient porteuses de staphylocoques pénicillino-résistants. On a réussit à faire disparaître les germes pathogènes des cavités nasales et de la gorge en faisant faire des inhalations au tromalyt sous forme d'aérosols. Par des applications locales d'une crème appelée satinasept, on a détruit la flore pathogène des mains. Depuis lors on n'a plus observé de surinfections graves dans la clinique.

Anschr. d. Verf.: Ulm (Donau), Städt. Krankenanstalten, Chirurg. Klinik.

Soziale Medizin und Hygiene

Aus der Bayer. Landesimpfanstalt München (Vorstand: Prof. Dr. med. *A. Herrlich*)

Epidemiologie der Pocken

von *A. Herrlich*

Zusammenfassung: Nur der Mensch ist Ausgangspunkt der Infektion. Dichte und Fluktuation der Bevölkerung wie das Verhältnis der geschützten zu den ungeschützten Personen sind die für die Pockenlage eines jeden Landes maßgebenden Faktoren. Sie sind einem steten Wechsel unterworfen, weshalb wir sie auch immer wieder neu überprüfen müssen. Ein Vergleich der Weltpockenzahlen der letzten Jahre mit den Ergebnissen einer Studie der WHO über den Zeitabschnitt 1936—1950 zeigt, daß sich das Bild in einigen Ländern verschoben hat. Gebiete, die in der Kriegs- und Nachkriegszeit einen Pockenbefall zeigten, sind jetzt frei geworden. Neu auftretende Epidemien in bisher freien Gegenden weisen auf die fortdauernde Bedrohung hin. Diese geht von den endemischen Pockenherden in Afrika und Indien aus, die nach wie vor alljährlich hohe Pockenzahlen melden. Demgegenüber ist hervorzuheben, daß die Impfgesetzgebung der europäischen Staaten und ihrer Randgebiete keinen Anhalt über den tatsächlich bestehenden Schutz gibt. Dieser ist geringer, als den offiziellen Meldungen über den Impfvollzug entspricht.

I. Einleitung

Zum Verständnis des epidemiologischen Geschehens ist es notwendig, auf bestimmte **Eigentümlichkeiten der Krankheit** hinzuweisen.

Wir dürfen für die Pocken einen Kontagionsindex von 1 annehmen, d. h. alle ungeschützten Personen, die mit dem Virus in Berührung kommen, werden infiziert und erkranken. Sicher gibt es wie bei der Vakzineinfektion auch bei den Pocken eine individuelle Resistenz. Sie ist aber die Ausnahme. Der Krankheitsablauf ist akut. Eine chronische Infektion oder ein Latenzstadium kennen wir nicht. Ein abortiv Erkrankter kann zeitweise Virus ausscheiden, gesunde Virusträger gibt es wahrscheinlich nicht, jedenfalls ist hierüber nichts bekannt.

Es ist eine Erfahrungstatsache, daß am schwersten die Kleinkinder erkranken. Beim Heranwachsenden soll der Verlauf milder sein und im Alter wieder an Schwere zunehmen. Das Überstehen der Pocken verleiht eine sehr lange Immunität.

In Analogie zu den neueren Resultaten der Vakzineforschung dürfen wir annehmen, daß es verschiedene Pockenstämme von unterschiedlichem biologischen Verhalten gibt. Eine Bedeutung haben nach unseren bisherigen Erkenntnissen nur 2 Typen, die zwei verschiedene Krankheitsverläufe verursachen, nämlich Variola major, die eigentlichen Pocken, und Variola minor, auch Alastrim genannt. Während der ersteren eine hohe Letalität von ca. 16 bis 40% eigen ist, zeigen Alastrimepidemien nur eine Letalität von 0 bis 0,6%. Als Variola minor können wir auch die in Afrika als Kaffern-, Neger- oder Milchpocken bezeichneten Krankheiten auffassen.

Die Übertragung der Pocken erfolgt von Mensch zu Mensch im wesentlichen durch Tröpfcheninfektion. Ein anderer Übertragungsmodus durch infizierte Gegenstände, durch Fliegen usw. ist theoretisch möglich, spielt praktisch aber keine große Rolle. Auch das Tier scheidet als Überträger der Erkrankung aus. Wir kennen zwar eine Reihe von Zoonosen, deren Erreger morphologisch zur Pockengruppe gehören. Das Virus der Menschenpocken geht aber nur sehr schwer auf Versuchstieren an.

Für die Verbreitung der Pocken kommt also nur der erkrankte Mensch in Betracht, und alle in der allgemeinen Epidemiologie wichtigen anderen Faktoren, wie Klima, Jahreszeiten usw., haben hier keine wesentliche Bedeutung. Jahreszeitliche Schwankungen zeigen die Pocken dort, wo saisonbedingt sich Menschenansammlungen bilden, so bei Pilgerzügen, wie am Beispiel von Indien noch zu zeigen ist. Nur der Mensch ist Ausgangspunkt der Infektion, und der landschaftlich, klimatisch oder soziologisch bedingte engere oder geringere Kontakt in einer ungeschützten oder mangelhaft geschützten Bevölkerungsgruppe spiegelt sich im Seuchengeschehen wider.

II. Die Verbreitung der Pocken

Obwohl die Seuche aus vielen Ländern verschwunden und dort sogar den Ärzten nur mehr dem Namen nach bekannt ist, herrscht sie noch in vielen Gebieten der Welt. Eine Reihe von Autoren, wie Stowmanns, Fabre, Murray, Henneberg u. a., haben ihre Verbreitung beschrieben. Eine Studie der WHO bearbeitet das Zahlenmaterial aus einem Zeitraum von 15 Jahren, nämlich von 1936—1950. Abbildung 1 zeigt die Weltverbreitung. Dabei blieben einige Länder unberücksichtigt, weil statistische Angaben fehlten. Die Unterlagen für die statistischen Übersichten sind die Wochen- und Monatsmeldungen. Die Zuverlässigkeit und damit der Wert dieser Meldungen ist sehr unterschiedlich. Nur selten wird zwischen Variola major und Variola minor unterschieden, weshalb in der Zahlenauswertung diese beiden Krankheiten aus Zweckmäßigkeitsgründen zusammengefaßt wurden. Einzelne Länder haben einen gutorganisierten Gesundheitsdienst und erfassen jeden Fall, bei anderen sind es nur zufällige Informationen, die zur Kenntnis der Zentralbehörden gelangen. Trotz dieser Mängel ist das Material brauchbar, weil es sicher nicht ein Zuviel an Meldungen, sondern wohl meist nur Mindestzahlen enthält.

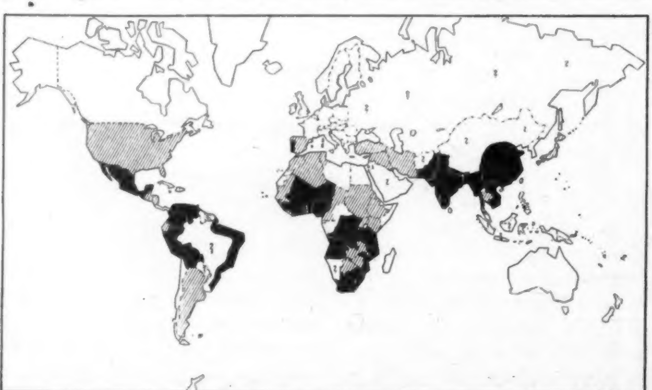


Abb. 1: Weltverbreitung der Pocken 1936—1950. Mittlerer Wert der Erkrankungszahlen, bezogen auf 100 000 Einwohner ("Endemicity Case Rates" aus Epid. Vit. Stat. Rep. Vol. 6, Nr. 9, der WHO von 1953)

☐ 0,01 oder weniger, ▨ 0,02—0,99, ■ 1,0 und mehr, ? Zahlen nicht erhältlich

Zur Kritik der in Abbildung 1 verarbeiteten Zahlen ist weiter zu erwähnen, daß sie jeweils nur die Durchschnittswerte wiedergeben. Aus dem gesamten Zeitraum wurden für jedes Land fünf Jahre mit den niedrigsten Krankheits- und Todeszahlen zusammengefaßt und daraus das Mittel, bezogen auf 100 000 der Bevölkerung, errechnet. Auf diese Weise kommt man zu vergleichbaren Werten, die als einigermaßen repräsentativ für ein Land gelten können und einen zwar nicht exakten, aber doch brauchbaren Maßstab für den endemischen Charakter der Seuche darstellen.

Wir finden hohe Befallszahlen in Indien, Pakistan, Burma, Indochina, in Belgisch-Kongo, Nigeria, Tanganyika und Südafrik. Union, ferner in Venezuela, Brasilien, Kolumbien, Bolivien, Peru, Paraguay und Mexiko. In Europa ist lediglich Portugal stärker betroffen. Fassen wir diese Länder als „endemische Pockengebiete" zusammen, so ergibt sich, daß im Berichtszeitraum von den 2400 Millionen der Weltbevölkerung ca. 900 Millionen, das ist mehr als ein Drittel, in unmittelbarer oder mittelbarer Nachbarschaft von Pockenkranken lebten.

Es wäre nun falsch, das Ergebnis dieser Studie der WHO ohne weiteres auf die heutige Zeit zu übertragen. Zwischen 1936 und 1950 lag der 2. Weltkrieg, der für verschiedene Länder besondere Bedingungen schuf, die sich teils günstig, teils ungünstig für das Seuchengeschehen auswirkten. Die Pockenlage eines jeden Landes wird im wesentlichen vom Verhältnis der geschützten (durch Impfung oder frühere Erkrankung) zu den ungeschützten Personen beeinflußt, ferner von der Dichte und von der Fluktuation der Bevölkerung mitbestimmt. Ohne Zweifel haben sich die Verhältnisse während der letzten Jahre in einigen Ländern entscheidend geändert, so daß wir ein falsches Bild bekämen, würden wir zur Beurteilung der Lage nur das alte Zahlenmaterial heranziehen. So können Kriegsereignisse eine Impfung der Zivilbevölkerung erschwert und während mehrerer Jahre die Pocken in ein Land gebracht haben, das sonst frei von dieser Seuche war. Im Rahmen dieser Arbeit interessieren uns allein die heutigen Verhältnisse in den endemisch befallenen Gebieten, wo seit Jahren die Pocken eine Rolle spielten. Solche Dauergebiete waren bisher einige mittel- und südamerikanische Staaten, in Afrika die Westküste, besonders Nigeria und Belgisch-Kongo, auf dem asiatischen Kontinent Indien und Pakistan.

Die **Pockenzahlen der Staaten Europas** sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Mit Regelmäßigkeit melden Portugal, Spanien und England teils sporadisches Vorkommen, teils kleinere Epidemien. Frankreich wurde 1952 und 1955 stärker heimgesucht, zuletzt von Variola vera mit einer Letalität von 20,6%. Alastrimepidemien kleineren Umfangs traten in Holland auf.

Tab. 1: **Pockenverbreitung in Europa während der Jahre 1950—1955**
Zusammengestellt nach WHO Epid. Vit. Stat. Rep., Vol. 6 [1953], Nr. 9, und Vol. 9 [1956], Nr. 3

Jahr	Spanien	Portugal	Frankreich	England	Niederlande	Belgien
1950	2	57	—	8	—	—
1951	3	75	—	27	52	—
1952	1	29	75	135	—	—
1953	1	8 (1)	—	30 (8)	—	—
1954	2	—	15	—	40 *)	—
1955	—	—	87 (18)	—	—	3

*) = Alastrim, ( ) = Todeszahlen.

Die großen Alastrimepidemien, die zu Beginn unseres Jahrhunderts Südamerika befallen haben, wurden abgelöst von örtlich begrenzten Seuchenzügen, die sich mit geringen Schwankungen alljährlich in einigen Ländern zeigten (Tab. 2). Den größten Befall melden Kolumbien und Ekuador. Aus anderen Gebieten, die früher stark verseucht waren, wie z. B. Mexiko, sind die Pocken vollständig verschwunden. Jedenfalls liegen keine Meldungen vor.

Tab. 2: **Die Pockenmeldungen der amerikanischen Staaten aus den Jahren 1946—1954**

Zusammengestellt nach WHO Epid. Vit. Stat. Rep., Vol. 6 [1953], Nr. 9, und Vol. 9 [1956], Nr. 3

Jahr	USA	Argentinien	Brasilien	Paraguay	Uruguay	Chile	Peru	Bolivien	Kolumbien	Ekuador	Venezuela
M 1946—1952	49	740	1186	—	9	—	1360	857	3844	664	2181
1953	4	336	930	—	7	12	172	429	5526	708	188
1954	—	202	886	27	1	1	136	306	7203	2516	52

M = Mittelwert.

Leider geben die Seuchenberichte fast nie den Typus der Krankheit an. Die mitgeteilten Todeszahlen erlauben aber die Schlußfolgerung, daß es sich um Mischepidemien mit vorwiegender Beteiligung von Variola minor (Alastrim) gehandelt hat.

Die Verhältnisse in **Afrika** wurden jüngst durch Henneberg dargestellt. Die Ergänzung der Statistik bringt keine Überraschungen (Tab. 3). Die Dauerherdgebiete sind Belgisch-Kongo und Nigerien. In beiden Ländern laufen Variola-vera- und Variola-minor-Epidemien unabhängig nebeneinander her. Belgisch-Kongo trennt in den Meldungen die beiden Krankheitstypen, Nigerien hat keine gesonderte Statistik, doch weisen die Letalitätszahlen von 11% auf das Vorkommen von beiden Typen hin.

Tab. 3: **Pockenverbreitung in einigen Ländern Afrikas**

Zusammengestellt nach WHO Epid. Vit. Stat. Rep., Vol. 9 [1956], Nr. 3

Jahr	Belgisch Kongo		Nigerien	Sudan (ehem.engl.-ägypt.)	Nord-Rhodesien	Südafr. Union
	Var. major	Var. minor				
Mittelwert 1946—1952	61	2690	9264	250 [1])	87	625
1954	479	4742	6417	5052	1024	8
1955	591	3279	5594	2231 [2])	2861	3

[1]) 1948—1952, [2]) nicht vollständig.

An die Pockenzentren Zentralafrikas schließen sich im Norden und Süden Gebiete mit geringeren Befallszahlen an (s. Karte und Tabelle bei Henneberg). In Franz.-Äquat.-Afrika und Franz.-West-Afrika ist auch 1955 kein Gebiet frei von Pocken. Eine Mischepidemie erheblicheren Ausmaßes ist 1954 im Sudan und 1954 und 1955 in Nordrhodesien aufgetreten. Einen erheblicheren Rückgang der Seuchenzahlen in den Jahren 1954 und 1955 meldet die Südafrikanische Union.

Die größere Dichte der Bevölkerung und die günstigere Verkehrslage rücken die **Pockenherde Asiens** in den Vordergrund des Interesses. Große Gebiete, wie Rotchina, sind uns nicht zugänglich, und wir haben von dort keine Nachrichten. Die übrigen Staaten, ausgenommen Indische Union und Pakistan, sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Seit Jahren kommen aus Südkorea, Vietnam, Indonesien, Kambodscha und Burma Nachrichten über Pockenerkrankungen. Wir dürfen hier endemische Herde vermuten. Die Situation in den anderen Ländern ist günstiger, handelt es sich doch meist um eingeschleppte Fälle. Tausende von Nomaden ziehen z. B. alljährlich mit Beginn des Sommers in die Hochweiden Afghanistans. Mohammedanische Pilger kommen jedes Jahr zu den heiligen Plätzen in Saudi-Arabien, Iran und Irak. Die Pilger- und Nomadenstraßen sind aber auch die Seuchenwege, und verfolgen wir diese zurück, so führen sie uns in die uralte Heimat der Pocken in den Ebenen des Indus, des Ganges und des Brahmaputra.

Es erscheint darum zweckmäßig, die Pockenlage Pakistans und der Indischen Union gesondert zu behandeln. Dem Verfasser kamen dabei Erfahrungen zugute, die er auf einer vor einigen Wochen beendeten Reise sammeln konnte.

Die ersten Seuchenberichte des 1947 gegründeten Staates Pakistan erschienen im Jahre 1948. Seither meldete das Land folgende Pockenzahlen:

1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954
12 524	4 807	22 478	43 620	14 589	5 065	2 497

Eine Aufgliederung zeigt als meistbefallene Gebiete (Tab. 5) die Teilstaaten Bahawalpur, Punjab, Ostbengalen und Karatschi. In geomedizinischer Hinsicht gehören erstere drei zum Raum der Indischen Union, und es ist zweckmäßiger, sie in die Betrachtung dieses Landes miteinzubeziehen. Die anderen Provinzen Pakistans sind nur durch eingeschleppte Fälle betroffen.

Die Indische Union, der größte Staat des Subkontinents, hat 361,7 Mill. Einwohner (nach dem Zensus von 1951) und zählt zu den volkreichsten Gebieten der Erde. Die Dichte seiner Bevölkerung steigt in einigen Landschaften auf über 1000 pro qkm an. Die Bodenformation ist sehr mannigfaltig und gliedert das Land in verschiedene Klimazonen. Die Union ist aufgeteilt in eine Reihe mehr oder weniger selbständiger Staaten, die sich zum Teil mit den Grenzen historischer Gebiete decken, zum Teil neu gebildet wurden.

Seit jeher besitzt die Indische Union einen gut funktionierenden Behördenapparat. Der Gesundheitsdienst ist zum Teil dezentralisiert und untersteht den einzelnen Länderregierungen. Meldungen über ansteckende Krankheiten gehen erst an die lokale Verwaltung und dann an die Zentralregierung in Delhi. Was an Krankheiten erfaßt wird, ist jedoch nur ein Bruchteil des tatsächlichen Vorkommens. Die Meldungen betreffen die hospitalisierten Patienten, beziehen sich auf Berichte der Public Health Zentren, lassen aber die Seuchenlage des Hinterlandes meist unberücksichtigt. Hier hat der unterste Gesundheitsbeamte eine Vielzahl weit auseinanderliegender Orte zu betreuen, und er ist zu einer lückenlosen Erfassung und Meldung vorkommender Krankheiten gar nicht in der Lage. Diese besonderen Verhältnisse müssen darum bei der Kritik der bisher von Indien veröffentlichten Pockenzahlen berücksichtigt werden. Eine auch nur grobe Schätzung, in welcher Größenordnung sich der tatsächliche Befall zu den Meldungen verhält, ist nicht möglich.

Von 1925 bis 1946 meldete Indien für die zum Britischen Kolonialreich gehörenden Gebiete Pockenbefallszahlen, die sich zwischen 76 819 (1942) als Mindest- und 327 586 (1944) als Höchstwert bewegen. Die mitgeteilten Todeszahlen schwanken zwischen 19% und 27% der Krankheitsziffern. Wir können daraus schließen, daß in Indien fast ausschließlich Variola major vorkommt. Den Erkrankungen an Alastrim kommt nur eine geringe Bedeutung zu. Die Schwankungen in der Häufigkeit der Pocken entsprechen der bekannten Eigengesetzlichkeit

Tab. 4: **Pockenerkrankungen in einigen Ländern Asiens** (ausgenommen Pakistan und Ind. Union) **aus den Jahren 1948—1954**

Zusammengestellt nach WHO Epid. Vit. Stat. Rep., Vol. 6 [1953], Nr. 9, und Vol. 9 [1956], Nr. 3

Jahr	Süd-Korea	Japan	Formosa	Vietnam	Laos	Thailand	Indonesien	Malaya	Kambodscha	Burma	Ceylon	Afghanistan	Iran	Irak	Saudi-Arabien	Syrien
M 1948 bis 1952		86 *)	78	1581	16	107		46 *)	959	3465	8 *)		439 *)	272 *)		8 *)
1953	3349	6	14	1582	15	50	2584	5	1788	164	2	1813	148	251	162	3
1954	782	2	9	3564		21	1878		443	216	1	1767		22	5	7

*) 1946—1952.

der Pockenepidemien, bedingt durch die jeweilige „Durchblatterung" der Bevölkerung.

Tab. 5: **Pakistan** (Einwohnerzahl 75,8 Mill. n. Zensus v. 1951). **Pocken-Todeszahlen der Jahre 1952—1954 und ihr Mittelwert, bezogen auf je 100 000 Einwohner**

Zusammengestellt nach WHO Epid. Vit. Stat. Rep., Vol. 6 [1953], Nr. 9, und Vol. 9 [1956], Nr. 3

Land	Jahr			Mittelwert bezogen auf 100 000 Einw.
	1952	1953	1954	
Bahawalpur	868	207	10	20,1
Baluchistan	1	0	5	0,5
Ost-Bengalen	2600	261	98	2,2
Karachi	93	36	42	5,2
Khaipur	6	0	0	—
Khyber	0	0	0	—
Kurram	2	0	0	—
Malakand	1	0	0	—
Punjab	659	885	501	3,7
Nord-West-Provinz	102	31	49	1,9
Sind	88	2	9	0,7

Die nach der Teilung Indiens veränderten Grenzen erlauben keinen Vergleich der statistischen Ergebnisse. Die neuen Jahreszahlen werden darum folgend gesondert aufgeführt.

1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955
72 852	74 431	157 332	251 318	73 295	36 640	46 603	40 133

Auf die Mängel in der Erfassung wurde oben aufmerksam gemacht. Der dadurch bedingte Fehler ist mehr oder weniger eine Konstante, die Meldungen der einzelnen Jahre sind darum vergleichbar. Es zeigt sich ohne Zweifel in den gegenüber früher etwas verringerten Zahlen der letzten Jahre die Verbesserung der Abwehrmaßnahmen. Wir erkennen dies aus einer Gegenüberstellung der Befallszahlen in den größeren Städten, wo die Verbesserung der Organisation sich in erster Linie bemerkbar machen konnte. Besonders in Kalkutta hat sich die Situation verbessert, wo die für dieses Jahr erwartete Epidemie ausblieb.

Jahr	Bombay	Kalkutta	Delhi	Madras
1950	808	8087	717	4425
1954	1885	224	122	1230
1955	182	52	101	163

Einer Statistik des Jahres 1950 [1]) ist zu entnehmen, daß unter einer Gesamtzahl von 82 276 Todesfällen sich 49,9% Kinder bis zu 10 Jahren befanden. Davon waren 19,8% im Alter von 0—1 Jahr und 30,1% im Alter von 1—10 Jahren. Die Durchseuchung der Erwachsenen, aber auch der schon erwähnte schwere Krankheitsverlauf im Kleinkindalter mag die Ursache sein.

Die Jahresbefallszahlen für Indien erlauben uns noch keinen Rückschluß auf den endemischen Charakter der Seuche. Je größer ein Land und je zahlreicher seine Bevölkerung, um so mehr verwischen sich Einzelheiten. Sporadische Epidemien können dann einen hohen Jahreswert verursachen und bei oberflächlicher Betrachtung ein endemisches Vorkommen vortäuschen. Da Indien auch die Seuchenzahlen seiner einzelnen Staaten mitteilt, kommen wir zu einer besseren Übersicht, wenn wir die Krankheits- oder Todeszahlen dieser Gebiete zur Zahl der Bevölkerung in Beziehung setzen.

Die in Tab. 6 aufgeführten Mittelwerte wurden auf das Kartenbild der indischen Teilstaaten übertragen (Abb. 2). Im Vergleich zur WHO-Karte (Abb. 3) von 1932—1946, die infolge

[1]) Stat. App. to Annual Report of the Director General of Health Services for the year 1950, New Delhi 1955.

Tab. 6: **Indische Union** (Einwohnerzahl 361 Mill. nach Zensus von 1951) **Pocken-Todeszahlen der Jahre 1952—1955 und ihre Mittelwerte, bezogen auf je 100 000 Einwohner** [2])

Land	Jahre				Mittelwert
	1952	1953	1954	1955	
Ajmer	30	14	94	83	8,0
Assam	187	36	18	0	0,65
West Bengal	3016	402	865	423 *)	4,7
Bhopal	0	30	271		12,0
Bihar	1042	243	520	493	1,4
Bombay	1991	1006	1539	939	3,8
Coorg	13	3	12	21	5,3
Delhi	64	146	39	40	4,3
Hyderabad	279	81	49	68 *)	0,6
Himachal Pradesh	9	39	2	1	1,2
Jammu u. Kashmir	7	30	107		1,2
Madhya Bahrat	164	253	280		2,9
Madhya Pradesh	597	142	805	1341	3,9
Madras (mit Andhra)	3701	1518	1783	1357	5,4
Manipur	7	2	1	0	0,45
Mysore	485	300	208	111 *)	2,8
Orissa	2402	425	358	148	5,8
Patiala and East Punjab Union	226	362	85	87 *)	5,4
Punjab	265	496	172	75	2,0
Rajasthan	430	862	1282		4,4
Saurashtra	329	599	164		6,8
Travancore-Cochin	392	421	572	23 *)	3,8
Tripura	11	0	0	0	0,45
Uttar Pradesh	1051	1225	1966	1682	2,3
Vindhya Pradesh	0	186	169	158 *)	3,6

*) Vorläufige Zahlen.

mangelhafter Unterlagen große Unterschiede der Pockenzahlen aufweist, ist in Abb. 2 die gleichmäßige Verteilung bemerkenswert. Südindien sowie die großen mittelindischen Staaten sind etwas stärker betroffen. Nur wenige außerhalb der Verkehrswege liegende Gebiete melden kein Pockenvorkommen.

Die relative Dichte des Verkehrsnetzes spielt in Indien eine große Rolle und schafft für eine Seuche, wie die Pocken, sehr günstige Bedingungen. Der Inder ist sehr reiselustig, und alle Verkehrsmittel, insbesondere die Eisenbahnen, sind stets überfüllt. Es sind vor allen Dingen die großen, religiösen Feste, die einen Pilgerstrom nach den heiligen Plätzen am Ganges im Norden oder nach den Tempelstätten im Süden des Landes lenken. Da der jährliche Monsunregen aber sehr einschneidend die Reisemöglichkeiten auf die Trockenzeit von Dezember bis Mai-Juni beschränkt, wirkt sich dies auch auf die Seuchenkurven aus. Sicher spielen auch andere Faktoren eine Rolle und beeinflussen die Schwankungen, eine wesentliche Ursache dürfen wir aber doch in der saisonbedingten Fluktuation der Bevölkerung erblicken. Die Zunahme der Pocken zwischen Dezember und Mai zeigen sowohl die Zahlen der Vierwochenperioden für Gesamtindien wie auch sehr gleichsinnig die Kurven weit entfernter Gebiete, wie Bombay, Bengalen und Madras (Abb. 4).

Tab. 6 und Abb. 2 zeigen deutlich den starken Pockenbefall an der Ostküste, die Herde in Mittelindien sowie im pakistanischen Grenzgebiet. Nur wenige, außerhalb der Verkehrswege liegende Gebiete melden kein Pockenvorkommen. Die jahreszeitliche Seuchenkurve zeigt zwar während der Monsunmonate einen starken Abfall, doch keines der eingezeichneten Gebiete wird vollständig pockenfrei. Zusammenfassend müssen wir also feststellen, daß zwar die Meldungen aus Indien im letzten Jahrfünft etwas zurückgegangen sind, daß aber große Teile des Landes, einschließlich der pakistanischen Grenzzonen, nach wie vor als

[2]) Zusammengestellt nach den vom Indischen Gesundheitsdienst in New-Delhi dankenswerterweise zur Verfügung gestellten Unterlagen.

die wichtigsten endemischen Pockenherde der Welt angesehen werden müssen.

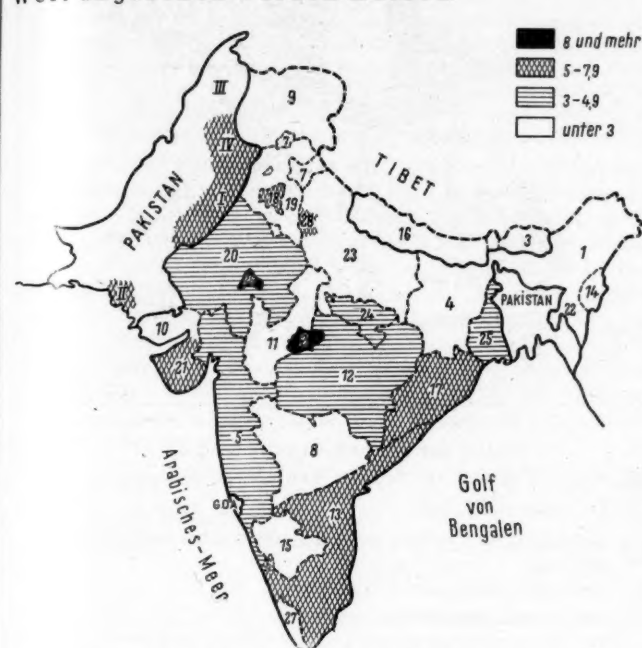


Abb. 2: Pockenverbreitung in Pakistan und der Indischen Union in den Jahren 1952 bis 1955 (Durchschnittswerte der Pocken-Todeszahlen, berechnet auf 100 000 Einwohner)

1 Assam
2 Bhopal
3 Bhutan
4 Bihar
5 Bombay
6 Coorg
7 Himachal Pradesh
8 Hyderabad
9 Jammu u. Kashmir
10 Kutsch
11 Madhya Bahrat
12 Madhya Pradesh
13 Madras
14 Manipur
15 Mysore
16 Nepal
17 Orissa
18 Pepsu (Patiala-East Punjab Union)
19 Punjab
20 Rajasthan
21 Saurashtra
22 Tripura
23 Uttar Pradesh
24 Vindhya Pradesh
25 West Bengal
26 Ajmer
27 Travancore-Cochin
28 Delhi

Pakistan

I Bahawalpur
II Karachi
III NW-Grenzprovinz
IV Punjab

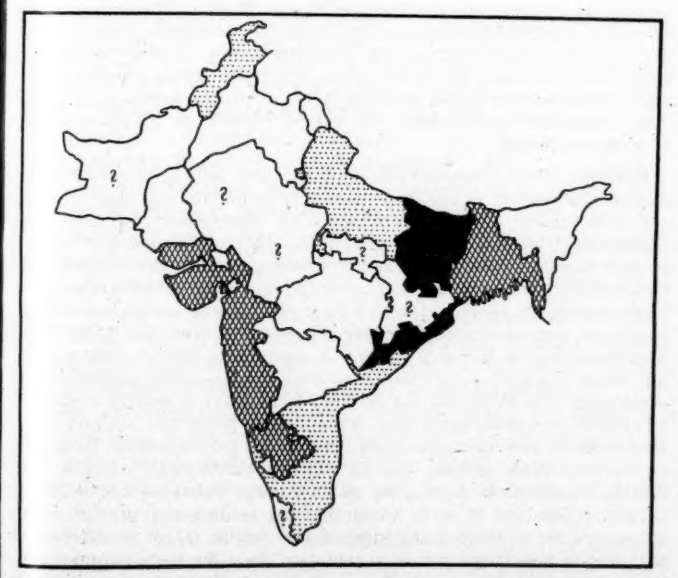


Abb. 3: Indien und Pakistan: Verbreitung der Pocken in den Jahren 1932—1946. Mittlerer Wert der Todesfälle (Endemicity Death Rates), bezogen auf 100 00 Einwohner. Aus WHO Epidem. Vit. Stat. Rep. Vol. 6 (1953), Nr. 9



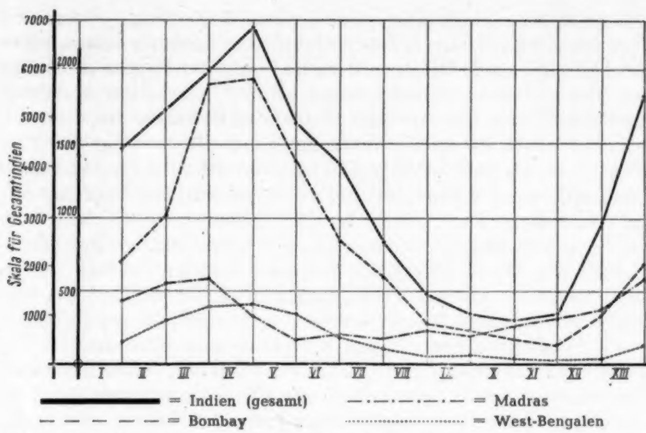


Abb. 4: Die Pockenzahlen des Jahres 1954 für Gesamt-Indien, Bombay, Madras und West-Bengalen

III. Die Bekämpfung der Pocken

Da wir eine spezifische Therapie der Pocken nicht kennen, ist die Schutzimpfung als prophylaktische Maßnahme die einzige Möglichkeit, die Seuche zu bekämpfen. Seit mehr als 150 Jahren hat sich diese Impfung bewährt, es erübrigt sich, im Rahmen dieser Abhandlung ihren Wert und ihre Notwendigkeit nochmals im Grundsätzlichen zu erörtern.

In fast jedem Land der Erde besteht eine Gesetzgebung zur Pockenschutzimpfung. Mit wenigen Ausnahmen schreiben die Regierungen eine einmalige oder mehrmalige obligatorische Impfung vor. Theoretisch müßten die Pocken längst verschwunden sein. Wenn sie es trotzdem nicht sind und, wie die vorstehenden Ausführungen belegt haben, eine große Zahl von Menschen der Seuche alljährlich zum Opfer fallen, kann die Ursache nur im mangelhaften Impfschutz liegen.

In den endemischen Pockenherden der Erde, in Indien, Zentralafrika und in einigen Ländern Mittelamerikas, sind es technische Gründe, die eine Durchimpfung der Bevölkerung verhindern. Die hierzu nötigen großen Mittel können von diesen Staaten nicht aufgebracht werden. Es fehlt noch an Ärzten, Sanitätspersonal und an der entsprechenden Organisation. Ferner kann die landeseigene Impfstoffproduktion nicht überall den Bedarf decken. Ein Haupthindernis ist die geringe Lagerfähigkeit der Lymphe im tropischen Klima. Durch Dezentralisierung der Produktion, Modernisierung der Anlagen und Einführung von Trockenimpfstoff versucht man in Indien die Qualität des Impfstoffes zu heben. Trotzdem sind die Transportwege noch zu lang und kann eine Schädigung des Impfstoffes nicht immer vermieden werden.

Die eigene Kraft wie die Hilfe von außen wird die Situation in den noch von den Pocken so stark betroffenen Ländern von Jahr zu Jahr verbessern. Die reichen Hilfsquellen, über die besonders Indien verfügt, werden diesem Land erlauben, seinen Gesundheitsdienst auszubauen. Eine nüchterne Beurteilung aller Faktoren wird uns aber veranlassen, in der Prognose vorsichtig zu sein. Es wird noch viele Jahre dauern, bis diese Pockenherde in ihrem Umfang reduziert oder gar verschwunden sind.

Nicht nur die erwähnten technischen Mängel in den unterentwickelten Gebieten, auch impfgegnerische Handlungen der Bevölkerung können die Durchführung eines Impfprogrammes verhindern. Ist die Erkrankung mit religiösen Begriffen verquickt, wie in Indien, oder die uralte Abwehr, die Variolation, eine kultische Handlung des eingeborenen Priesters, wie bei einigen Stämmen Afrikas, wird eine Impfung der Bevölkerung immer auf Schwierigkeiten stoßen. Weit wichtiger als diese durch religiöse Überlieferung bedingte Ablehnung sind die Schwierigkeiten, die eine sogenannte aufgeklärte Bevölkerung in vielen Ländern dem staatlichen Impfverlangen entgegensetzt. Soweit die Epidemiologie der Pocken dadurch beeinflußt wird, ist es notwendig, darauf einzugehen.

Bemerkenswerterweise setzte eine Bewegung gegen die Impfung dort ein, wo diese zuerst ihren Ausgang nahm, nämlich in England. Mit dem Verschwinden der Pocken als Folge der überall durchgeführten Jennerschen Vakzination verblaßte auch die Erinnerung an diese Krankheit, und man empfand die vom Gesetzgeber angeordnete Impfung als unnötig und als Eingriff in die individuelle Freiheit. So schaffte England 1946 den Impfzwang wieder ab und führt seither die Impfung nur auf freiwilliger Basis durch. Im Effekt ähnlich ist die Regelung in den Niederlanden, wo die sogenannte Gewissensklausel die Eltern lediglich zu einer Erklärung zwingt, ihnen aber freistellt, ob sie einer Impfung zustimmen oder nicht. Schließlich ist noch die Schweiz zu erwähnen, wo obligatorische Impfung nur in einigen Kantonen eingeführt ist.

Über den Umfang der in diesen Ländern freiwillig vorgenommenen Impfungen haben wir keine Unterlagen. Die bisher mitgeteilten Zahlen geben nur wenige Prozente an. Sicher ist, daß ein großer Teil der Bevölkerung keinen Impfschutz besitzt.

Das gleiche finden wir aber auch in Ländern mit Impfzwang. Es ist nicht möglich, die Impfsituation eines Landes nach den offiziellen Berichten über die Impfgesetzgebung zu beurteilen. Nach dem Gesetz wäre in Frankreich und in seinen Kolonien ein 100%iger Impfschutz gewährleistet — wenn die Bevölkerung die Gesetze beachten würde. Wohl mehr aus Nachlässigkeit als aus grundsätzlicher Opposition entziehen viele Eltern ihre Kinder der Impfung. Vielleicht wird diese im Schulalter oder beim Militär nachgeholt, eine große Zahl der Kleinkinder bleibt aber zunächst ungeimpft. Es ist bemerkenswert, daß gelegentlich der vorjährigen Epidemie in der Bretagne 15 in einem Saal des Kinderhospitals liegende Kinder von einem pockenkranken Kind infiziert werden konnten, weil sie alle ungeimpft waren.

Wie schon erwähnt, erkranken die Kleinkinder schwerer an den Pocken. Sie sind im Laufalter mehr exponiert, der Kontakt im Spiel, im Kindergarten usw. ist enger. Eine frühzeitig durchgeführte Kinderimpfung schützt ein Land weit besser vor den Pocken als alle späteren Wiederholungsimpfungen. Aus diesem Grunde ist auch die in einigen Ländern im Schulalter vorgeschriebene Erstimpfung eine für den Impfschutz des Landes ungenügende Maßnahme.

In Abb. 5 wurde versucht, den Impfschutz der einzelnen europäischen Staaten nach den erwähnten Kriterien zu ordnen. Die Karte erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie ist nur der Versuch, eine Situation eindrucksmäßig zu erfassen, die sich einer exakteren Darstellung mangels Unterlagen entzieht. Die Impflage, das heißt der durch die Impfmaßnahmen erreichte Schutz eines Landes erlaubt noch keinen Rückschluß auf den Grad der Gefährdung durch die Pocken. Die Pockenlage muß unter Würdigung aller Faktoren für jedes Land gesondert betrachtet werden. So kann ein ungeschütztes, aber abseits der Verkehrswege liegendes Land von der Seuche länger verschont bleiben als ein Land mit mäßigem Impfschutz, aber intensivem Flug- und Seeverkehr.

Der **Impfschutz Deutschlands** war ausreichend, um trotz der ungeheuren Bevölkerungsverschiebung im letzten Kriege, wie auch während der folgenden Jahre, einen Einbruch von Pocken zu verhindern. Heute wird die Pockenschutzimpfung nicht mehr so lückenlos durchgeführt. Eine Anzahl unserer Kinder bleibt ungeimpft, weil sie nach unserer heutigen Auffassung nicht impffähig sind und wir sie vor möglichen Komplikationen behüten wollen. Je besser wir die Impffähigen erfassen, desto großzügiger können wir Ärzte aus gesundheitlichen Gründen Kinder von der Impfung zeitlich zurückstellen oder ganz befreien. Ein weiterer Prozentsatz der Kinder wird aber auch ohne Grund der Impfung entzogen. Über die Zahl der in Westdeutschland lebenden ungeimpften Personen fehlen die Unterlagen, und wir können aus den Impfergebnissen einzelner Jahre nicht auf den Impfschutz der Gesamtbevölkerung schließen.

Die Ungeimpften leben im Schutz der Geimpften. Wir dürfen annehmen, daß dieser Schutzmantel noch ausreicht und nicht schon zu löchrig geworden ist. Deutschland liegt

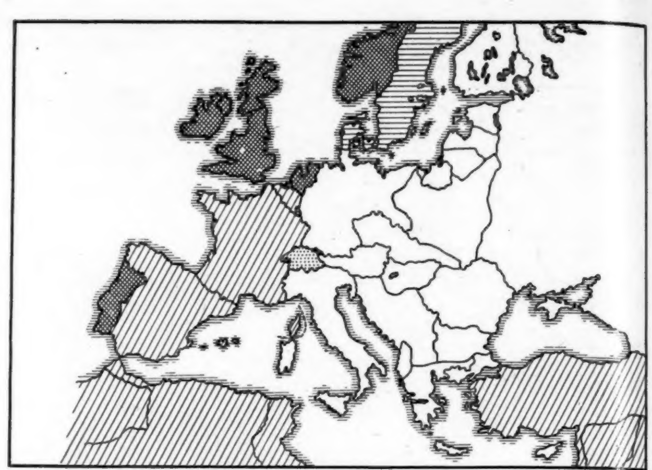


Abb. 5: Impfschutz der Länder Europas und ihrer Nachbargebiete

Länder mit ungenügendem Impfschutz, da

- keine obligatorische Impfung oder Gewissensklausel,
- in Teilen des Landes keine obligatorische Impfung,
- obligatorische Impfung zwar eingeführt, aber nachlässig durchgeführt,
- die Erstimpfung erst im Schulalter.
- **Länder mit genügendem Impfschutz.**

aber zentral inmitten der internationalen Verkehrslinien, nur 24 Flugstunden von den großen Pockenherden entfernt. Bei jeder Entscheidung über Fragen der Pockenschutzimpfung sollten wir diese Tatsache nicht vergessen.

DK 616.912

Schrifttum: Breger: Pocken- und Impfstatistik, Lentz-Gins: Handbch. d. Pockenbekämpfung und Impfung, Bln. (1927), S. 604. — Henneberg, G.: Welt-Seuchen-Atlas, Teil II. — WHO: Epidem. Vit. Stat. Rep., Vol. 6 (1953), Nr. 9, und Vol. 9 (1956), Nr. 3.

Summary: The human being alone is the starting point of infection. Density and fluctuation of the population, as well as the ratio of protected to unprotected persons are important factors for the variola situation of every individual country. These factors are constantly changing and must, therefore, be regularly examined. A comparison of the world smallpox figures in recent years with the results of a study of the World Health Organisation concerning the period from 1936 to 1950 shows that the aspect has changed in several countries. Areas which showed occurrences of smallpox in war and post-war times are now free from this disease. New epidemics in hitherto free areas draw attention to the constant threat. These epidemics originate from the endemic smallpox areas in Africa and India, from where high incidences of smallpox are reported yearly. It must be emphasized, however, that the vaccination-acts in European countries and their neighbouring areas give no clue as to the actual protection. This protection is less than the official reports on the vaccination procedures reveal.

Résumé: C'est l'homme seul qui est une source d'infection de variole. La densité et les fluctuations de la population, ainsi que les rapports entre les pourcentages des immunisés et des non immunisés sont les facteurs principaux qui conditionnent le caractère épidémiologique de la variole. Comme ces facteurs varient continuellement, on doit les contrôler d'une façon permanente. Une comparaison du nombre de cas de variole dans le monde durant ces dernières années et des résultats d'une étude faite par l'Organisation mondiale de la Santé durant la période de 1936 à 1950 montre que dans quelques pays l'image épidémiologique s'est modifiée. Des régions où il y avait des cas de variole pendant la guerre et durant la période d'après guerre sont actuellement indemnes. De nouvelles épidémies se sont déclarées dans des régions qui en étaient indemnes auparavant. Cela montre que la menace existe toujours. Ces épidémies proviennent de régions où la variole existe encore toujours à l'état endémique et où le nombre de cas se déclarant annuellement est encore élevé, surtout aux Indes et en Afrique. Il faut savoir d'autre part que la législation sur la vaccination dans les états européens et les états limitrophes ne tient pas compte de la protection existant réellement. Cette protection est moins bonne que les rapports sur la vaccination pourraient le laisser croire.

Anschr. d. Verf.: München 9, Bayer. Landesimpfanstalt, Am Neudeck 1.

Fragekasten

Frage 132: Ist die Pylorusstenose der Säuglinge (Pylorusspasmus) als „angeborenes Leiden" im Sinne der Versicherungsbedingungen der Privatversicherungen zu betrachten? Ein Mädchen beginnt am 23. Lebenstage leicht zu erbrechen, nach einigen Tagen voll entwickeltes Krankheitsbild. Operation. Heilung. Die Priv.-Vers. lehnt Erstattung der Krankenhauskosten ab, da es sich um ein angeborenes Leiden handele.

Antwort: Der **Pylorusspasmus** wird besonders bei männlichen Säuglingen in den ersten Wochen ihres Lebens beobachtet, bei Mädchen seltener. Das dadurch bedingte Erbrechen setzt in der Regel innerhalb 2—6 Wochen nach der Geburt ein. Es handelt sich um einen Pförtnerkrampf bei hypertrophischer Muskulatur, die schon durch ihre starke Entwicklung den Magenausgang verengt. Als Ursache ist eine konstitutionelle, angeborene Fehlregulation des Muskelspiels am Magenausgang anzunehmen. Das frühzeitige Auftreten dieser Störung weist schon darauf hin, daß sie anlagebedingt ist und sich nicht etwa durch äußere Schädlichkeiten entwickelt. Wie bei neuropathischen Reaktionen überhaupt, die in der Struktur der Persönlichkeit begründet sind, liegt auch hier eine falsche Antwort des Organismus bei der Verarbeitung des Reizes vor, den die in den Magen gelangende Nahrung ausübt.

Prof. Dr. *A. Herrmannsdorfer*, Berlin-Charlottenburg 9, Reichsstraße 30.

Frage 133: Was ist die Ursache von Muskelkrämpfen (Krampi)? Welche Vorbeugung, welche Behandlung im Krampf ist möglich?

Antwort: Die **Ursachen von Muskelkrämpfen (Krampi)** sind mannigfacher Art. Sie werden vielfach bei zentralen nervösen Störungen in der Peripherie beobachtet und ebenso bei Durchblutungsstörungen. So sind es z. B. beim Morbus Bürger zuweilen nicht nur die bei längerem oder kürzerem Gehen — und damit Muskeltätigkeit — häufigen Schmerzen, welche den Patienten zum Hinken oder Stehen bringen, sondern auch dabei gleichzeitig auftretende krampfhafte Zusammenziehungen in den Beinmuskeln. Es scheint tatsächlich so zu sein, daß die mangelnde Blutversorgung (d. h. die mangelnde Zufuhr oder auch der mangelnde Abtransport der Stoffwechselschlacken oder beides zusammen) diese Krämpfe auslöst. Hierfür spricht auch, daß manche Patienten über Krämpfe gerade in der Unterschenkelmuskulatur während des Schlafes, also bei völliger Muskelruhe klagen, während sie am Tage völlig davon frei sind. Dies scheint zunächst paradox, ist es aber nicht: Es ist wohl richtig, daß eine leichte Muskeltätigkeit ohne Überanstrengung, durch welche ja bekanntlich die arterielle Durchblutung des betreffenden Muskels sich verstärkt, das Auftreten von Krämpfen verhindert, daß aber die Herabsetzung des Blutdruckes während des Schlafes offensichtlich schon genügt, um in solchen Muskeln Krämpfe auszulösen. Hierfür spricht auch die bekannte Beobachtung, daß Kälteeinwirkung sehr häufig die auslösende Ursache solcher Krämpfe ist. Sie ist eine gefürchtete Komplikation bei friedlich Daherschwimmenden und Ursache des Ertrinkens, wenn der Betreffende nicht fähig ist, sich allein mit dem gesundgebliebenen anderen Bein oder nur mit seinen Armen über Wasser zu halten oder er nicht rechtzeitig gerettet wird.

Als Sportärzte wissen wir, daß auch den Leichtathleten besonders bei kaltem Wetter leicht solche Krämpfe befallen (vor allem in den ischio-kruralen Muskeln) und auch, daß der ermüdete und überanstrengte Muskel anfälliger für solche Krämpfe ist.

Diese Beobachtungen führen meines Erachtens mit Recht zu der Annahme, daß bei diesen nerval völlig gesunden Menschen der lokale Zustand des betreffenden Muskels oder der betreffenden Muskelgruppe für das plötzliche Auftreten solcher lokalen Krämpfe verantwortlich ist.

Untersucht man solche Muskeln, nachdem man den Krampf durch das einfache Mittel einer Dauerdehnung gelöst hat, dann findet man, daß entweder der ganze Muskelbauch härter ist als normal, oder daß sich in ihm zahlreiche Muskelhärten (Myogelosen) finden. Damit ist zugleich der richtige therapeutische Weg zur Verhütung solcher Krämpfe gewiesen: Ausschließung allgemeiner zentraler, nervaler Ursachen und, wenn dies der Fall, örtliche Behandlung der betreffenden Muskelgruppe mit trockener und nasser Wärme. Ausgezeichnet wirken feuchtheiße Wickel über Nacht, Benutzen der Sauna, Heißluft und vor allem eine gründliche anatomisch einwandfreie Massage, d. h. eine Massage, die den genauen Sitz der Muskelhärten am Übergang des Muskelbauches in die Sehne ebensogut kennt (Näheres s. M. Langes Monographie über die Myogelosen) wie auch den anatomischen Bau des betreffenden Muskels und seiner Umhüllung, bzw. seiner Gleitlager. Hiernach muß sich die Massagetechnik richten, wenn sie erfolgreich sein soll. Praktisches Beispiel: Die am häufigsten von Krämpfen am Unterschenkel befallenen Muskeln sind die langen Strecker (Extensores longi + Tibialis ant.). Es ist ganz unmöglich, sie zwischen Schien- und Wadenbein herauszuheben und zwischen die Finger zu bekommen. Daher werden sie mit kreisförmigen Reibungen (Zirkelungen), mit Fingerspitzen und Handkante ausgeführt, bearbeitet und außerdem mit zentripedalen Streichungen mit der Daumenspitze und vor allem mit meinem Knetwechselgriff (Näheres s. mein „Lehrbuch der Massage", Verlag Thieme, Stuttgart). Nicht minder wichtig ist aber die Lockerung der diese Muskelgruppe besonders fest umscheidenden Faszie. Als Bindegewebe schrumpft sie besonders beim Rheumatiker erheblich und schädigt durch permanenten Druck die Ernährung dieser Muskelgruppe. Ihre Dehnung bzw. Lockerung erfolgt durch einen Spezialgriff: Queres seitliches Verschieben, abwechselnd nach medial und nach lateral mit gegenübergestellten, fest aufgesetzten Daumen und übrigen Fingern. Es folgt dann die Lockerung von Faszie und der Muskelgruppe durch rasch wechselnde seitliche Verschiebungen, bei denen sogar der Fuß in gegenläufige Schwingungen gerät.

Nicht minder wichtig ist die dann folgende passive und aktive Gymnastik. Passiv wird eine gehörige mehrfache Dehnung dieser Muskelgruppe ausgeführt mit längerem Verweilen in der Endstellung. Die aktive Gymnastik hat auf Grund der obigen Darlegungen den Zweck, die arterielle Durchblutung des Muskels durch eigne Tätigkeit zu fördern.

Wer zu solchen Krämpfen neigt, muß sich beim Sport und auch sonst vor längerer Kälteeinwirkung in acht nehmen, sich vor dem Start warmlaufen, den Trainingsanzug tragen und, z. B. als Fußballspieler, wenn er zeitweise nichts zu tun hat, sich an Ort und Stelle Bewegung machen (z. B. häufiges maximales Beugen des Unterschenkels).

Prof. Dr. med. *W. Thomsen*, Facharzt für Orthopädie, Bad Homburg v. d. H., Schöne Aussicht 6.

Frage 134: Die vorsichtige Extension in der Glissonschlinge ist eine beliebte Behandlungsmethode bei Osteochondrosen der Halswirbelsäule. Bestehen Bedenken dagegen, diese Behandlung in der Wohnung des Patienten durchzuführen, wenn dabei keinerlei sachkundige Aufsicht und Überwachung gewährleistet ist (z. B. nächtliche Lagerung in der Glissonschlinge bei schräg gestelltem Bett?) Ich selbst konnte mich nicht entschließen, eine derartige häusliche Behandlung zu empfehlen, obgleich sie offenbar gelegentlich durchgeführt wird.

Antwort: Extension in der Glissonschlinge kann bei osteochondrotisch bedingten zervikalen Wurzelreizzuständen wirkungsvoll sein. Voraussetzung dieser Behandlung ist eine zuverlässige Diagnose. Der Beginn der Behandlung sollte stets unter ärztlicher Aufsicht stattfinden, später kann der Patient die Extension zu Hause selbst durchführen. Ich habe allerdings große Bedenken, ob tatsächlich eine Indikation zu dieser Therapie bestanden hat, wenn über Wochen und Monate die Behandlung durchgeführt wird. Soweit ich solche Kranke gesehen habe, hat es sich ausnahmslos um psychische Störungen gehandelt, die durch die ärztlichen Maßnahmen in ihrer psychischen Fehlhaltung noch bestärkt wurden. Eine sachgemäße psychiatrische Behandlung beendet häufig schlagartig den langen Leidensweg, der die Patienten von einem Arzt zum anderen führt, von der Extension über Chiropraktik zur Akupunktur.

Prof. Dr. med. *L. Zukschwerdt*, Hamburg-Eppendorf, Chirurg. Universitäts-Klinik.

Referate

Kritische Sammelreferate

Aus dem Altonaer Kinderkrankenhaus von 1859 in Hamburg (Chefärzte: Dr. med. *Max Schmidt* und Dr. med. *Horst Knuth*)

Phenothiazin- und Winterschlafbehandlung in der Kinderheilkunde

Von Dr. med. *Waldemar Ch. Hecker, Hajo Willers* und *Helga Berg.*

Zusammenfassung: Die Gedankengänge, die zu einer Phenothiazin- und Winterschlafbehandlung führen, sowie deren theoretische Grundlagen werden eingangs besprochen. Drei große Indikationsgruppen: Schock und Kollaps, die mangelhafte Sauerstoffversorgung des Organismus und bestimmte Infektionskrankheiten werden für die Therapie mit Phenothiazinen und Winterschlaf in der Kinderheilkunde aufgestellt und abgehandelt. Besprechung der bisher bekannten Nebenwirkungen und pathologischen Reaktionen.

Die Behandlung mit den Phenothiazinen und dem Winterschlaf stellt ein Verfahren dar, das dem bisher geläufigen therapeutischen Denken vielfach diametral entgegensteht. Um diese Wendung um 180 Grad richtig zu erfassen, erscheint es zweckmäßig, sich die theoretischen Grundlagen zu eigen zu machen, die im wesentlichen von Laborit entwickelt wurden.

Trifft den Warmblüterorganismus, der durch seine abgestimmten Regulationen weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist, eine Schädigung (Stress im weitesten Sinne des Wortes), so werden Gegenregulationen eingeleitet, die dem Abweichen vom inneren Milieu entgegenwirken. Führen diese neurovegetativ gesteuerten Maßnahmen zum gewünschten Erfolg, so spricht Laborit von einer harmonischen Reaktionsschwankung. Ist jedoch der Stress zu lang anhaltend oder zu heftig, so führen die Gegenregulationen des Organismus zu überschießenden Reaktionen (z. B. Kreislaufkollaps durch Jarisch-Bezold-Reflex beim Herzinfarkt), zu Entgleisungen. Laborit prägte hierfür den Ausdruck disharmonische Reaktionsschwankung. Die Therapie der disharmonischen Reaktionsschwankung bestand bis heute im wesentlichen darin, den Organismus in seinen sympathikotonen Abwehrmaßnahmen zu unterstützen, also durch Gaben von Sympathikomimetika. Dieses Aufpeitschen aller sympathischen Notfallsfunktionen („maximale Abwehr", „résistance") führt dann leicht zum völligen Zusammenbruch.

Laborits Gedanke war es nun, nicht die „résistance" des Organismus zu fördern, sondern eine zeitweise Unterwerfung unter die veränderten äußeren Bedingungen, einen vorübergehenden Übergang von der Homöostase in die Poikilostase anzustreben. Dieses Verlassen des „inneren Milieus" ist dem hochentwickelten Organismus nur möglich, wenn die neurovegetativen Regulationen, die für seine Aufrechterhaltung verantwortlich sind, eine Zeitlang weitgehend ausgeschaltet werden unter Übergang in ein verlangsamtes Leben, eine „vita minima". Durch die Phenothiazinderivate sind uns erstmals Mittel in die Hand gegeben, die animale und vegetative Funktionen weitgehend einschränken und damit erst die Umkehr der Therapie ermöglichen.

Diese den natürlichen Abwehrreaktionen entgegengerichteten Maßnahmen erscheinen auf den ersten Blick höchst unphysiologisch und damit verwerflich. Wenn wir jedoch das Problem von der Seite der Sauerstoffversorgung der Gewebe betrachten, wird diese therapeutische Wendung um 180 Grad lediglich eine Fortsetzung des Kampfes mit anderen Mitteln.

Die Gegenregulationen auf eine Aggression bewirken eine Stoffwechselsteigerung. Der Sauerstoffverbrauch steigt. Um einer Hypoxämie bzw. Hypoxie entgegenzuwirken, werden weitere Regulationen eingeschaltet: Beschleunigung der Atmung, Steigerung der Blutumlaufzeit, Steigerung der Temperatur mit besserer Abdissoziation des Sauerstoffs von Hämoglobin (v. Werz, Lutz, Brown). Derartigen Verbesserungen der Sauerstoffversorgung sind aber Grenzen gesetzt. Durch Verlangsamung aller Lebensabläufe, durch Übergang auf eine „vita minima", entsteht nun die neue Möglichkeit, der gefährlichen Hypoxie der Gewebe entgegenzuwirken. Dieser Gedanke, die Hypoxie durch Hypothermie zu bekämpfen, ist bereits alt; Bert hat ihn schon 1870 vertreten. Neu, und damit erst die praktische Anwendung ermöglichend, ist lediglich die Idee, die Gegenregulationen bei der Unterkühlung durch entsprechende Medikamente zu unterdrücken.

Der natürliche Winterschlaf ist ein komplexer Vorgang, der in wesentlichen Teilen bisher noch unaufgeklärt ist. Zu Beginn der kalten Jahreszeit stellt eine Reihe von niederen Säugetieren (z. B. Murmeltier, Igel, Hamster, Eichhörnchen) ihre Lebensvorgänge auf ein niederes Niveau ein, ihr Stoffwechsel sinkt auf etwa $^1/_{70}$ ab. Beim Murmeltier geht die Herzfrequenz auf durchschnittlich 7/Min. zurück von 80/Min. im Wachzustand. Der Kalorienverbrauch beträgt im Winterschlaf etwa 40/Kal/m²/h, im Wachen das Zehn- bis Zwölffache. Während des Erwachens, das im Gegensatz zum allmählichen Einschlafen sehr rasch geschieht, kann der Stoffwechsel sogar Spitzen von 3000 Kal/m²/h erreichen (Murmeltier).

Sobald der Warmblüterorganismus zur Abkühlung gezwungen wird, setzt er seine Gegenregulationen ein (Bigelow, Adolph u. Lawrow). Die peripheren Gefäße werden verengt, um die Wärmeabgabe zu verringern. Der Stoffwechsel wird gesteigert, vor allem durch Verbrennung in der quergestreiften Muskulatur (Kältezittern). Es kommt zu erheblicher Grundumsatzsteigerung. Kreislauf, Herz und Atmung werden stärkstens beansprucht. Bereits bei 35 Grad zeigt der menschliche Organismus die ersten Dekompensationserscheinungen, und bei weiterer Unterkühlung geht bald das Stadium der maximalen Abwehr in das der minimalen Abwehr über (Walther). Bis 28 Grad sind noch Reaktionen zu beobachten, dann gleicht sich die Temperatur passiv an die Umgebung an (Walther, Simpson). Durch die Abwehrreaktionen wird der Stoffwechsel und damit der Sauerstoffverbrauch erheblich gesteigert, während auf der anderen Seite die Abdissoziation des Sauerstoffs vom Hämoglobin sich verschlechtert (v. Werz). Damit ist die Gefahr einer hypoxämischen Schädigung der Organe, insbesondere von Herz, Gehirn und Nieren, außerordentlich groß. v. Werz bezeichnet die von zwei Seiten einsetzende Verschlechterung der Sauerstoffversorgung als O_2-Schere. Ist die kritische Temperatur von etwa 30 Grad erreicht, stellt die Hirnrinde ihre Tätigkeit ein. Bewußtlosigkeit und Muskelerschlaffung sind die Folge. Bei dieser sogenannten „Kältenarkose" (Walther, Simpson, Dogliotti, Ciocatto) fällt der Sauerstoffverbrauch steil ab, einmal weil die Abwehrreaktionen erlahmen und zum anderen, weil die Enzymtätigkeit mehr und mehr erlischt. Bigelow und Juvenelles geben an, daß der Verbrauch — bei 38 Grad als 100% bezeichnet — bei 31 Grad auf 60%, bei 28 Grad auf 30% und bei 19 Grad auf nicht einmal 4% absinkt.

Aus dem eben Gesagten wird deutlich, welche Gefahren eine Unterkühlung ohne besondere Schutzmaßnahmen für den Organismus mit sich bringt: Stärkste Belastung von Herz und Kreislauf, Gefahr der irreversiblen hypoxämischen Schädigung der Organe, Lähmung lebenswichtiger Zentren des Gehirns.

Bevor es gelang, diese Gefahren zu bannen, war an eine praktische Durchführung der allgemeinen Unterkühlung zu therapeutischen Zwecken nicht zu denken. Verschiedene Derivate des Phenothiazinringes haben hier einen grundlegenden Wandel geschaffen. An sich waren einige von ihnen bereits zu ganz anderen Zwecken therapeutisch verwendet worden, zum Beispiel als Wurmmittel. Besonderes Interesse gewannen sie aber erst, als man ihre Antihistaminwirkung erkannte. Die weitere pharmakologische Erforschung der Phenothiazine deckte dann eine Fülle von Wirkungen auf, die hier lediglich summarisch aufgezählt seien (Lembeck, Nieschulz, Marquardt und Schumacher): Allgemeine zentralnervöse Dämpfung: Antiemetisch, sedativ, krampfhemmend, vegetative und bedingte Reflexe unterdrückend, geringe lokalanästhetische Wirkung; Potenzierung der Analgetika und Narkotika; Verstärkung der Wirkung anderer Lokalanästhetika; Blockierung von intermediären Ganglien; sympathiko- und parasympathikolytische Wirkung; histaminolytische Wirkung; blutdrucksenkende Wirkung; Verlängerung der Reizleitungszeit; Verhütung von Kammerflimmern; Verringerung der Kapillarpermeabilität; Hemmung von entzündlichen Ödemen; grundumsatzsenkende Wirkung.

Der Hauptangriffspunkt im Gehirn ist die Substantia reticularis, auf die eine weitgehende Depression ausgeübt wird (Werner). Hier treffen zahlreiche afferente und efferente Impulse zusammen; sie und die Verbindung der übrigen Stammganglien zum Kortex erfahren eine starke Dämpfung. Wie EEG-Untersuchungen gezeigt haben, entsprechen die Kurvenabläufe weitgehend denen im physiologischen Schlaf (Terzian). Sehr wesentlich sind die Untersuchungen über den oxydativen Stoffwechsel, der unter Phenothiazinwirkung erheblich herabgesetzt ist; ebenso bedeutsam ist die Herabsetzung der Hypoxietoleranz, die von verschiedenen Untersuchern übereinstimmend gefunden wurde (Bernsmeier, Fazekas). Die

Atmung wird durch zentrale Anregung vertieft, die rein mechanische Belüftung durch Broncholyse und Sekretionseinschränkung gefördert (Steinbereithner).

Die Phenothiazine haben sowohl am Herzen als auch am Kreislauf mancherlei Ansatzpunkte, die bei der klinischen Anwendung beachtet werden müssen. Als wichtigstes ist die sogenannte **Adrenalinumkehrwirkung** zu nennen (Joppich, Spitzbarth): Nach Gabe von Phenothiazinen kommt es bei Injektion von Adrenalinabkömmlingen zu einer erheblichen Blutdrucksenkung, die den kritischen Wert von 60 mm systolisch unterschreiten kann. Eine Ausnahme macht lediglich das Noradrenalin.

Allgemein anerkannt und leicht nachprüfbar ist die blutdrucksenkende Wirkung, und zwar stärker auf den systolischen als auf den diastolischen Druck. Ratschow gibt für den systolischen 11 bis 13,4%, für den diastolischen Druck 3,5—5,5% an. Diese Zahlen beziehen sich auf einmalige therapeutische Dosen. Durch mehrmalige Injektionen sind weitere Blutdrucksenkungen zu erreichen. Über die Veränderungen an den peripheren Gefäßen besteht noch nicht völlige Einigkeit. Die Durchblutung der Haut ist herabgesetzt, die mit Phenothiazinen behandelten Patienten sehen blaß aus. Der periphere Widerstand ist erheblich heraufgesetzt (Broglie, Heinecker). Dagegen fanden Shokman und Foster den peripheren Widerstand herabgesetzt bzw. nach pletysmographischen Bestimmungen die peripheren Gefäße erweitert, während Spitzbarth den Widerstand sich nicht ändern sah. Schlag- und Minutenvolumen sind nach Kreislaufanalysen von Heinecker und Broglie deutlich herabgesetzt. Dadurch sind die Herzarbeit und -leistung, und damit der Sauerstoffverbrauch, wesentlich vermindert (Cohn, Dubrasquet, Meoleon).

Die von Jörgensen gemessene Venendruckerhöhung hat insofern klinische Bedeutung, als bei der Phenothiazinbehandlung durch zu reichliche Infusionen eine gewisse Gefahr der Überlastung des rechten Herzens besteht.

Veränderungen des Ekg. wurden unter dem Einfluß von Phenothiazinen nicht beobachtet (Broglie, Wegelius, Hoppe). Mit Huguenard konnten wir die Besserung pathologischer Ekg. nach der lytischen Mischung sehen. Jörgensens Beobachtung des angedeuteten P-pulmonale entspricht der Venendruckerhöhung und damit stärkerer Rechtsbelastung.

Eine grundumsatzsenkende Wirkung insbesondere des lytischen Cocktails finden wir verzeichnet bei Laborit und Huguenard, Kleinsorge und Irmer. Letzterer sah allerdings erst bei der zusätzlichen physikalischen Unterkühlung signifikante Werte.

In bezug auf die Wundheilung sagen alle Chirurgen übereinstimmend aus, daß sie durch Phenothiazine und Winterschlaf nicht beeinträchtigt sei (Laborit, Huguenard, Schostock und Fritz, Steinbereithner). Nicht unerwähnt soll in diesem Zusammenhang die Hemmung der lokalen Entzündungserscheinungen bleiben.

Es lassen sich nun drei große **Indikationsgebiete der Phenothiazintherapie** abgrenzen: 1. Das Schock- und Kollapsgeschehen, 2. die mangelhafte Sauerstoffversorgung des Organismus und 3. bestimmte Infektionskrankheiten.

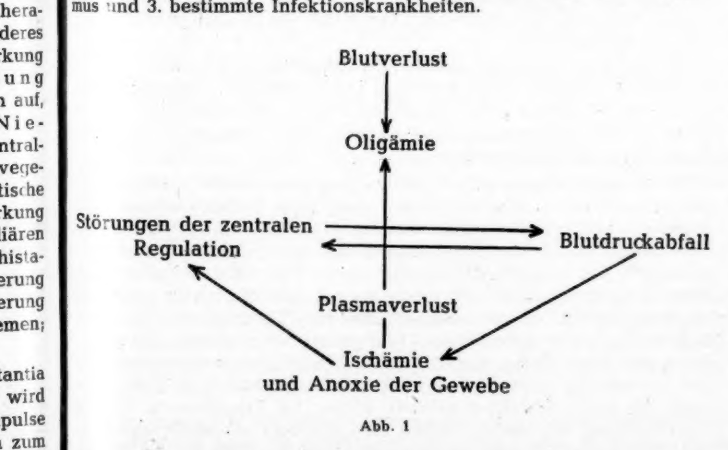


Abb. 1

Zu 1. Alle **Schock- und Kollapsformen,** ganz gleich welcher Genese, lassen sich in das Schwiegksche Schema einordnen, das uns mit einem Blick den pathophysiologischen Ablauf des Geschehens veranschaulicht (Abb. 1). Wir finden darin auch Schwiegks Ansicht begründet, daß alle Arten des Schocks und Kollapses in einer relativen oder absoluten Oligämie ihren Ursprung finden. Uns interessiert in der Kinderheilkunde vor allem der paralytische vagale, adrenalinresistente Entspannungskollaps (Irmer), der durch eine schwere, zentralnervöse Regulationsstörung ausgelöst wird, zum Beispiel direkte Einwirkung bei einer Enzephalitis (Schwiegk) oder durch Toxine einer Infektionskrankheit (Romberg, Naunyn) und zu einer maximalen Gefäßdilatation mit starkem Blutdruckabfall und Verminderung der zirkulierenden Blutmenge führt (Eppinger, Underhill und Ringer). Ein Blick auf das Schwiegksche Schema zeigt uns dann den anbahnenden unheilvollen Circulus vitiosus, der, einmal in Gang gekommen, vom Organismus nicht mehr allein durchbrochen werden kann.

Den sogenannten Spannungskollaps treffen wir bei schweren Dyspepsien und Exsikkosen an und finden hier durch die gewaltigen Flüssigkeitsverluste eine Parallele zu dem in der Chirurgie bekannten Entblutungskollpas. Der Organismus ist nun bei einer noch vorhandenen Regulationsfähigkeit in allen Kollapsformen bestrebt, durch eine adrenalinbedingte Engstellung der peripheren Gefäße die Oligämie auszugleichen. Dauert dieser euregulatorische Gefäßspasmus längere Zeit an, eventuell hier sogar durch unphysiologische „Kreislauftherapie" mit Präparaten der Adrenalinreihe geradezu verschlimmert, dann stellt sich eine Kapillarschädigung durch O_2-Mangel ein, Plasma wandert daraufhin in das Gewebe ab, die Oligämie wird noch größer, bis durch Sauerstoffmangel des Zentralnervensystems jede Regulation erlischt und die Katastrophe unausbleiblich ist (S. Schwiegksches Schema).

Von Reilley wissen wir nun, daß das Schock-Kollaps-Geschehen in zwei Phasen verläuft: Einer sympathikotonen Notfallreaktion und einer histaminergischen Reaktion. Es kann also mit Killian festgestellt werden, daß einem vegetativen Antagonismus zwischen dem Sympathikus und dem Parasympathikus ein hormoneller zwischen dem Adrenalin und dem Histamin gegenübersteht, wobei die Beziehung des Adrenalin zum Sympathikus bewiesen, die Korrelation des Histamin zum Parasympathikus (Vagusstoff?) wohl zu vermuten ist, aber doch noch hypothetisch bleibt. Folgendes instruktive Schema (abgeändert nach Killian) kann aufgestellt werden (Abb. 2).

vegetative Antagonisten	Sympathikus	⟷	Adrenalin	hormonelle Antagonisten
	↕		↕	
	Parasympathikus	⟷	Histamin	

Abb. 2

Fassen wir das eben Ausgeführte zusammen, so ist festzustellen, daß das Schock-Kollaps-Geschehen sich im Vegetativen, Hormonellen und Humoralen abspielt und daß eine sinnvolle Therapie an allen drei Punkten anzusetzen hat. Wir müssen also a) die überschießenden sympathikotonen, parasympathikotonen und histaminergischen Reaktionen abfangen und b) die entstandene relative Oligämie, die allein ohne Blutverlust bis zu 50% betragen kann (Keith), ausgleichen. Letzteres geschieht zweifellos durch die Plasma-, Serum- oder Vollblutübertragung am besten. Es leuchtet wohl ein, daß die unter a) genannten drei Faktoren schwerlich durch ein einziges Medikament gedämpft werden können. Empirisch (Laborit und Mitarbeiter) wie experimentell (Weese, Wirth und Vormann) hat sich herausgestellt, daß allein das Dreiergemisch von Megaphen, Atosil und Dolantin nach heutigen Kenntnissen die optimale Wirkung entfaltet. Dieser lytische Cocktail ist nun in der Lage, im Spannungskollaps durch Aufhebung der adrenergischen Stoffwechselsteigerung, des peripheren Gefäßkrampfes, ferner durch Herabsetzung des O_2-Verbrauches der Gewebe und Abdichtung der Kapillaren, den im Schwiegkschen Schema dargestellten verhängnisvollen Circulus vitiosus zu durchbrechen. Im Entspannungskollaps werden die das katastrophale Kreislaufversagen auslösenden und unterhaltenden vegetativen Reize blockiert.

Zu 2. Der Gedanke, den **Sauerstoffmangelzustand des Organismus** durch eine Herabsetzung des Sauerstoffbedarfes zu behandeln, ist bereits von Claude Bernard gefordert worden. Die gleichen Gedankengänge liegen auch Paul Berts Ansicht vor 80 Jahren zugrunde: Nur durch Hypothermie sei die Hypoxämie optimal zu bekämpfen.

Zwei Wege versuchen das zu erreichen, einmal medikamentös durch Phenothiazine und zum anderen physikalisch durch Unterkühlung. Der letzte Weg ist aber nur gangbar nach vorheriger Blockierung des Vegetativen wegen der starken Abwehrreaktionen des Organismus in der sogenannten kritischen Zone zwischen 34 und 30 Grad mit maximaler zentraler Erregung, Zentralisation des Kreislaufes, Azidose, Hämokonzentration, Hyperglykämie und O_2-Verbrauchssteigerung bis zu 500% (Irmer, Schaumann, Bigelow, Adolph). Erst unter 30 Grad liegt die sog. therapeutische Zone.

Zu 3. Die tierexperimentellen Untersuchungen, die eine **Winterschlaftherapie bestimmter schwerster Infektionskrankheiten** zweckmäßig erscheinen lassen, sind meist um die letzte Jahrhundertwende herum durchgeführt worden. So zeigten Courmont u. Doyon bei Fröschen einen Ausbruch des Tetanus nach Injektion von Tetanustoxinen nur, wenn man sie in die Wärme brachte. Bei Nagern ruht im Winterschlaf die Pestinfektion (Wurz, Zabolotny). Dubois sah Tuberkuloseinfektionen bei winterschlafenden Murmeltieren nicht angehen. Mit pathogenen Trypanosomen infizierte Murmeltiere erwiesen sich im Schlafzustand als unempfindlich und entledigten sich der Krankheitserreger rasch, während die Infektion im Wachzustand tödlich verlief. Bereits im Wachsein infizierte und dann zum Einschlafen gebrachte Murmeltiere konnten sich der Trypanosomen noch entledigen (u. a. Blanchard und Blatin). Winterschlafende Fledermäuse lassen sich durch Colchicin, Tannin und Saponin bedeutend schwerer vergiften als im Wachzustand (Hausmann). Syphilisinfektionen sah Jahnel im Winterschlaf vollständig ausheilen.

Mit Höring wollen wir diese Befunde dahingehend zusammenfassen, daß 1. der Winterschlaf bei Lokalinfektionen die Geschwindigkeit des Krankheitsablaufes einschließlich der Inkubationszeit herabsetzt, 2. bei zyklischen Erkrankungen, die im Wachzustand den Tod herbeiführen, die Erreger schnell verschwinden, und 3. mannigfaltige Toxine und Gifte eine ungleich mildere Wirkung besitzen.

Neben diesen drei großen Indikationsgruppen der Phenothiazin- und Winterschlafbehandlung sind die weiteren Anwendungsmöglichkeiten gegeben durch die verschiedenen spezifischen pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Phenothiazinderivate.

Zahlreiche Erfahrungen liegen bereits über die **klinische Anwendung** vor. Die Behandlung des **Tetanus** mit künstlichem Winterschlaf, allerdings zum Teil in Kombination mit Muskelrelaxantien, haben hervorragende Ergebnisse gezeigt. Am eindrucksvollsten erscheint uns die Mitteilung von Rossi, der einen Patienten über 10 und einen zweiten über 20 Tage im künstlichen Winterschlaf, unter Curare und künstlicher Beatmung hielt und dadurch retten konnte. Die bisher größte Serie teilt Holzer mit, der von 34 Fällen, darunter 26 sehr schweren, nur 14 Patienten verlor. Holzer glaubt, daß es beim Tetanus vor allem zu einer Zwischenhirnschädigung kommt, und führt seine Erfolge auf die günstige Einwirkung der Hibernation auf die dort gelegenen vegetativen Zentren zurück. Soeken und Weisse konnten je einen Fall von moribund angesehenem Tetanus neonatorum durch Winterschlaf heilen. Bernard sah bei einem an Tetanus erkrankten 4 Monate alten Säugling nach Einleitung der Phenothiazintherapie den normalen Saugakt wiederkehren. Contzen und Richter kombinierten die Phenothiazinkörper mit Magnesiumsulfat und entließen ihre so behandelten Patienten gesund. G. Beyer hält die Winterschlafbehandlung des Tetanus trotz dreier hintereinander letal verlaufender Fälle für die Methode der Wahl. Weitere günstige Ergebnisse finden wir bei Kohfahl, Aoustin, Janbon, Benazet, Boudin, Eckmann, Hecker und Berg.

Die Gedanken, die eine Phenothiazintherapie der **Poliomyelitis** rechtfertigen, sind folgende: Ein akut an Kinderlähmung Erkrankter erlebt das Paralysestadium um 140% weniger, wenn er bei den ersten Krankheitszeichen fest Bettruhe einhält (Russel und Horstmann). Ganglienzellen, die viel Muskelfibrillen zu versorgen haben, z. B. Quadriceps femoris, also einen lebhaften Zellstoffwechsel aufweisen, verfügen über weniger Energie in der Auseinandersetzung mit dem Virus, das zu seiner Vermehrung ebenfalls am Zytoplasma zehrt, als sogenannte relativ ruhende Nervenzellen, die nur mit wenigen Muskelfibrillen verbunden sind, wie z. B. Augenmuskeln. Die Folge ist eine wesentlich leichtere Zellauflösung und daraus resultierende Paralyse (Brehme). Im Tierversuch läßt sich nachweisen, daß jene Nervenzelle von der viralen Zellauflösung nach Virusbefall verschont bleibt, der das Axon zwischen Nervenzelle und Tätigkeitsfeld durchschnitten wurde (Brehme). Die oben genannten Forschungsergebnisse verlangen also frühestmögliche und weitestgehende Ruhigstellung, was im künstlichen Winterschlaf mit seiner Stoffwechselsenkung und Steigerung der Hypoxieresistenz besonders des Zentralnervensystems optimal zu erreichen ist. Barrière, Borchard, Brehme, Gozzano, Haupt und Nagel berichten von guten Ergebnissen. Stenger hebt die günstige Wirkung von Megaphen in der Anpassung der Atmung an den Rhythmus der künstlichen Lunge hervor. Walther glaubt durch die Phenothiazine 6 und Brehme 3 Patienten mit schwerer spinaler Atemlähmung gerettet zu haben.

Schwerste Formen weiterer Infektionskrankheiten, wie Typhus (Janet), Scharlach (de Lavergne), Varizellen (Pennaneach) und schwerste septische Prozesse (Broglie), wie Peritonitiden (Kolde und Weidemann, Hecker und Berg) und Staphylokokkensepsis (Martin), konnten im Winterschlaf teilweise günstig beeinflußt werden.

Enzephalitiden und Meningitiden verschiedenster Genese sind erfolgreich mit Winterschlafpräparaten behandelt worden. (Sorel, Pierret, Broglie, Janssen, Kujath, Didier und Minguet). Eindrucksvoll schildert Nitsch die Heilung eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms.

Die Behandlung des **Status asthmaticus** scheint eine weitere Domäne der Phenothiazine zu werden. Überzeugende Fälle beschreiben Nitsch und Kujath. Norpoth glaubt den Erfolg in der Durchbrechung des Reflexvorganges und in der sekretionshemmenden Wirkung des Megaphens zu sehen.

Ähnlich dankbar in der Behandlung mit Phenothiazinen erweist sich das große Anwendungsgebiet schwerster dyspnoischer Zustände bei Pneumonien verschiedenster Ursache (Salet, Sédallian, Karpinski, David). Végh ely und Eisert stellen mit Befremden fest, daß die einzige nach den Gesetzen der Physiologie als logisch erscheinende Lösung in der Therapie der Sauerstoffmangelsituationen, wie bei schwersten Lungenentzündungen, nämlich die Herabsetzung des O_2-Verbrauches des Organismus durch kontrollierte Hypothermie, immer noch keinen Eingang in die Lehrbücher der Medizin gefunden hat. Kujath glaubt ein als verloren angesehenes Kind mit einer Keuchhustenpneumonie durch den Winterschlaf gerettet zu haben. Nitsch sah die schwere Atemnot bei der interstitiellen Pneumonie nach Phenothiazingaben gebessert. Rominger und Sedallion registrierten eine Herabsetzung und Milderung der Hustenanfälle und der Brechneigung bei Pertussis. Schwerste Laryngitiden und mit tiefer Zyanose einhergehende Pneumothoraxfälle beeinflußte Lelong mit Largactil, Phenergan und Dolosal entscheidend.

Toxikosen verschiedenster Ursache, insbesondere aber nach enteralen Infekten im Säuglingsalter, werden vor allem von französischen Autoren nach Versagen der üblichen Therapie wie Antibiotika, Transfusionen und Nebennierenrindenpräparaten als Domäne der kontrollierten Hypothermie bezeichnet (Sorel, Caussade, Chédid, Pierret, Végh ely, Romagny). Günstige Berichte im deutschsprachigen Schrifttum finden wir bei Karpinski, Haupt und Nagel. Megaphen alleine injizierte mit zufriedenstellendem Erfolg Boucomont. Nitsch kombiniert Megaphen und Latibon in hohen Dosen und sieht schon in der Herabsetzung des Stoffwechsels einen Gewinn. Marquézy sah offensichtliche Besserungen durch alleinige Anwendung von Megaphen.

Was für die Toxikosen gilt, trifft auch für das Erbrechen verschiedenster Genese der Säuglinge zu. Die gute Wirkung von Megaphen beim **habituellen und azetonämischen Erbrechen** betonen besonders Nitsch, Combe und Raffi. Arp und Leuterer geben in der konservativen Behandlung des Pylorospasmus der Kombination von Megaphen und Padisal den Vorzug.

Die nicht zu übersehenden besseren Ergebnisse der **Herzchirurgie** durch die potenzierte Narkose mit dem lytischen Cocktail und Hibernation (Derra senkte die Mortalität der Mitralstenoseoperation von 22,2% auf 5% [Zindler]) unterstreichen die Forderung nach Durchführung der Austauschtransfusion bei Erythroblastosen in kontrollierter Hypothermie. David sah dabei nie Kreislauf-, Atemstörungen oder Krämpfe.

Bei therapieresistenten **akuten Polyarthritiden** sowie Periarthritiden verordnete Linke Megaphen und sah neben einem raschen Nachlassen der Schmerzen mit Verschwinden der Schonstellung der Gelenke einen beschleunigten Rückgang der Temperatur und der periartikulären Schwellungen.

Ein in seiner praktischen Anwendung zwar noch nicht gelöstes, den theoretischen Vorstellungen nach aber erfolgversprechendes Problem stellt die Aufzucht stark unterkühlter **Frühgeburten** unter Phenothiazinschutz dar. Wir wissen, daß Frühgeborene gegen Kälte besonders widerstandsfähig sind (Eckstein), wahrscheinlich wegen ihrer Reaktionslosigkeit (Wiedemann und Haupt). Diese Auffassung scheint im Widerspruch zu der Tatsache der besonders hohen Mortalität unterkühlter Frühgeburten zu stehen. Joppich weist mit Recht darauf hin, daß diese Kinder aber meistens erst nach der Erwärmung sterben, und wirft die Frage auf, ob es sich hierbei nicht um einen Schocktod handelt, wie er bei Erwachsenen nach der Unterkühlung bekannt ist. Wenn man sich dem anschließt und ferner der Auffassung ist, daß ein nicht unerheblicher Teil der im Stadium der Unterkühlung gestorbenen Kinder als Folge der sogenannten Werzschen Sauerstoffschere zugrunde geht (Wiedemann und Haupt), so ist der Schluß eigentlich zwingend, die Antischockwirkung und die den Sauerstoffbedarf der Gewebe herabsetzende Wirkung der Phenothiazine hier auszunützen. Ermutigende Mitteilungen, allerdings noch gering an Patientenzahl, finden wir bei Rossier, Boreau, Lacomme und Laborit.

Bei dem Versuch, die sogenannten **Nebenerscheinungen,** die pathologischen Veränderungen während einer Phenothiazintherapie zusammenzustellen, begegnet man größten Schwierigkeiten. Abgesehen von dem Unterschied in der Bewertung tierexperimenteller Ergebnisse im Vergleich mit der Klinik treten auch allein in der klinischen Beurteilung sogenannter Nebenwirkungen Schwierigkeiten entgegen. Unterschiede in der Technik, Art und Zahl verwendeter Substanzen, Inkongruenz des Patientenmaterials müssen in Betracht gezogen werden. Gelegentlich erscheint uns bei mitgeteilten Zwischenfällen die Unkenntnis über die zu erwartende Wirkung der Phenothiazine maßgebend zu sein. Sind doch viele der biologischen und funktionellen Veränderungen lediglich Ausdruck dieser normalen Wirkungen und können nicht als Unverträglichkeitsreaktionen gedeutet werden. Hierzu gehören die **Erscheinungen von seiten des Kreislaufes,** die zwar oft auftreten, aber relativ leicht bei Kenntnis der Situation zu beheben sind (Lomas, Steinbereithner, Broglie). Durch Weitstellung der peripheren Strombahn unter Phenothiazinen besteht die Möglichkeit eines orthostatischen Kollapses bei aufrechter Körperhaltung des Patienten. Wird die allgemein übliche Bettruhe und ärztliche Überwachung des Kreislaufes eingehalten, so können ernstere Zwischenfälle vermieden werden. Die von Burghard geschilderte Bewußtlosigkeit nach Megaphen ist wahrscheinlich durch Nichteinhalten der Bettruhe verursacht worden. Ein tödlich verlaufender Kreislaufkollaps wird von H. H. Meyer beschrieben; die näheren Umstände dieses Falles sind uns leider nicht bekannt. Jensen führt die Kreislaufstörungen auf eine Überdosierung der Präparate zurück. Die häufig erwähnten Tachykardien (Lomas, Steinbereithner, Labhard) sind leichterer Art und zwingen selten zum Absetzen der Medikamente. Wir sahen bei Kindern keine derartigen Kreislaufkomplikationen.

Heftig umstritten ist die Wirkung der Phenothiazine auf die **Leber.** Längere Verabreichung hoher Dosen beim Tier führt zu keiner faßbaren histologischen Leberschädigung (Wirth, Lensler). Bei psychiatrischen Patienten sahen Labhard, Kaiser, Tschudin und Loew mehrere Ikterusfälle, die nach Absetzen der Phenothiazine sich schnell zurückbildeten. Über Leberfunktionsproben bei diesen Kranken ist nichts bekannt. Möglicherweise waren diese Gelbsuchterkrankungen allergisch bedingt. Lomas fand bei seinen beobachteten Ikterusfällen anamnestisch eine Hepatitis. Trotz gelegentlich erhöhter Urobilinogenausscheidung (Flach) fielen auch bei länger dauernder Applikation verschiedene Leberfunktionsproben (Takata-Ara, Bromsulphalein-Test) beim Menschen normal aus (Flach, Broglie, Hift).

Je nach der Höhe der Dosis kommt es bei Anwendung der Phenothiazine zu einer **Diuresehemmung,** die über eine Oligämie bis zur Anurie fortschreiten kann (Hügin). Möglicherweise werden übergeordnete Regulationsmechanismen des Zwischenhirnes blockiert, so daß ein Vergleich mit der Nierenfunktion während des natürlichen Schlafes besteht (Rost, Sievert). Umgekehrt fanden Ratschow und Lomas eine Steigerung der Harnausscheidung. Broglie mußte wegen einer Störung der Blasenentleerung einen Dauerkatheter einführen.

Erscheinungen von seiten des Magen-Darm-Kanales, wie Übelkeit, Brechreiz und Obstipation, meist nach längerer Anwendung, werden beschrieben (Zürn, Broglie, Ratschow, Lomas), sind aber von geringerer Bedeutung und haben bisher niemals zu postoperativen Störungen geführt (Huguenard, Steinbereithner).

Sehr unangenehm sind die Wirkungen der Phenothiazine, die sich, wenn auch selten, auf der **Haut** manifestieren. Sie werden jedoch nur bei längerer Anwendung meist in psychiatrischen und neurologischen Kliniken beobachtet und spielen in der Kinderheilkunde und Chirurgie keine Rolle. Die Überempfindlichkeitserscheinungen treten meist in der dritten bis vierten Behandlungswoche auf und machen sich bemerkbar in urtikariellen oder papulösen Exanthemen, Erythemen und Dermatitiden (Labhard, Lomas, Lehmann, Chatagnon). Gelegentlich wird eine Neigung zum **Quinckeödem** beobachtet (Hiob und Hippius, Gäde, Labhard, Hift); durch Absetzen der Phenothiazine und Kalziuminjektionen wird eine schnelle Besserung herbeigeführt.

Eine besondere Beachtung verdienen die **Überempfindlichkeitserscheinungen beim Pflegepersonal,** die meist erst acht Wochen nach Kontakt mit den Phenothiazinen auftreten und sich in ekzematiformen Dermatitiden an Händen, Unterarmen, Unterschenkeln und Gesicht bemerkbar machen (Hift, Pellerat, Gäde, Hiob, Brehmer). Pellerat ist der Ansicht, daß kein direkter Kontakt mit den betreffenden Präparaten erforderlich ist, sondern daß lediglich geringe Mengen in den Ausscheidungen der Patienten genügen, um eine elektive Sensibilisierung hervorzurufen.

Die Nebenerscheinungen der Phenothiazine am **Zentralnervensystem** äußern sich meist in Krämpfen. So sah Schebeck bei etwa drei- bis vierfacher Überdosierung von Atosil bei einem Kinde vorübergehende chorea-minor-artige Krämpfe. Lomas und Burghard beschreiben epileptiforme Krämpfe bei Patienten mit familiärer Belastung. Mehrfach aufgetretene Erregungszustände und psychotische Reaktionen sind nur vorübergehend und ohne größere Bedeutung (Steinbereithner, Labhard, Broglie).

Die Hemmung der Speichel- und Bronchialsekretion, die dem Chirurgen so sehr erwünscht ist, wird zur unangenehmen Nebenwirkung bei langdauernder Anwendung in der Psychiatrie, zumal es sekundär zur **Glossitis, Stomatitis, Blepharitis und Dakryozystitis** kommen kann (Janssen, Steinbereithner, Lomas, Broglie).

Lokale Nebenerscheinungen, wie Reizung der Venenwände mit nachfolgender **Thrombophlebitis und Thrombose,** sind auf die stark saure Reaktion von PH 4—6 der Phenothiazine zurückzuführen. Möglicherweise spielt auch die Blutstromverlangsamung eine Rolle (Irmer und Koss, Schmalz). Die mehrfach beschriebenen Thrombosen (Hügin, Labhard, Hale) und teils tödlich verlaufenden Lungenembolien (Schostok, Schmalz, Brehmer) sind als Folge der Phenothiazininjektionen jedoch niemals bewiesen worden, denn es sind gleichzeitig auch andere Präparate in dieselbe Vene gespritzt worden. Montag konnte nach Einführung der Phenothiazine weniger postoperative Thrombophlebitiden und Embolien in seinem Krankengut beobachten.

Vorübergehende **Temperatursteigerungen** werden meist auf Infiltrate nach intramuskulären Injektionen zurückgeführt (Flach, Steinbereithner). Janssen und Delay beobachteten zweimal paradoxe Temperatursteigerungen, die nach Absetzen der Präparate sofort verschwanden.

Einmalige Gabe von Phenothiazinen kann ein Absinken der **Leukozyten** zur Folge haben (Delay, Staehelin), während bei längerer Gabe Leukozytosen beobachtet wurden (Bruscha, Laborit). Zwei Agranulozytosen vorübergehender Art werden von Hiob und Lomas beschrieben; Wenderoth sah einen Fall, der letal ausging. Über hochgradige toxische Anämien wird bei Anwendung von Phenothiazinen der Wurmmittelreihe berichtet. Hier handelt es sich jedoch um Medikamente einer etwas anderen chemischen Zusammensetzung, die außerdem viel höher dosiert wurden (Keeser, Mendheim, Hubble, Most, Sisk, Humphreys, Kuitunen, Johnstone, de Eds). Tierexperimentell wurde bei einer Dosierung von 0,06 g/kg Methämoglobin gefunden (Gierts).

Schrifttum: Adolph, E. F., Lawrow, J. W.: Amer. J. Physiol., 166 (1951), S. 62; 167 (1951), S. 485. — Aoustin u. Conaillier: Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, 68 (1952), S. 414. — Arp, L., Leuterer, W.: Mschr. Kinderhk., 2 (1956), S. 64. — Barrière - Borchard: Zit. n. Th. Brehme. — Benazet, F., Delrien, A., Camelin, A., Sohier, R.: Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 69 (1953), S. 57. — Bernard, Cl.: Leçons sur les effets des substances toxiques etc. Paris (1883), S. 119. — Bernard, R., Montagnie, L., Maestraggi, P., Reyband, C.: Pédiatrie (Lyon), 9 (1954), S. 398. — Bernsmeier, A.: Anaesthesist, 3 (1954), S. 149. — Bert, P.: Leçons sur la physiologie comparée de la respiration, Paris (1870), S. 555. — Beyer, G.: Chirurg, 7 (1955), S. 298. — Bigelow, W. G., Lindsay, W. K., Harrison, R. C., Gordon, R. A., Greenwood, W. F.: Amer. J. Physiol., 160 (1950), S. 124. — Blanchard, R., Blatin, M.: Arch. Parasitol. (Paris), 10 (1906/07), S. 419; 11 (1906/07), S. 361. — Boreau, Th.: In: Pratique de l'hibernothérapie, Masson & Cie., Paris (1954). — Boucomont, H., Salving, Roujou, J.: Sem. Hôp. Par., 29 (1953), S. 1471. — Boudin, G., Barbizet, J., Herman, J., Binet, J.: Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 69 (1953), S. 57. — Brehme, Th.: Medizinische, 45 (1955), S. 1570. — Brehmer, Ruckdeschel: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 1723. — Broglie, M., Jörgensen, G., Voss, G.: Ärztliche Wschr. (1953), S. 1148; Dtsch. med. Wschr., 42 (1954), S. 1564. — Brown, W. E. L., Hill, A. V.: Proc. roy. soc. (London), 94 (1923), S. 297. — Bruscha, W.: Klin. Wschr. (1954), S. 669; (1954), S. 805. — Buddenbrock, W. v.: Grundriß der vergleichenden Physiologie, Bd. 2, II. Aufl. — Burghard, C.: Münch. med. Wschr.., 98 (1956), S. 50. — Caussade, L., Neimann, N., Stehlin, S., Pierson, M.: Rev. Med. Nancy, 79 (1954), S. 73. — Chatagnon, P., Chanoit, P.: Ann. méd. psychol., 3 (1953), S. 361. — Chédid, Ph., Fargalla, A., Tabet, M.: Arch. Franc. Pédiatr., 10 (1953), S. 1051. — Cohn, Dubrasquet, Meoleon: Zit. n. M. Ratschow. — Combe, P., Raffi, A.: Soc. Péd. Hôp. Alger., 19 (1953), S. 12. — Contzen, H.: Langenbecks Arch. klin. Chir., 278 (1954), S. 27. — Courmont u. Doyon: Compt. rend. soc. biol. (Paris), 84 (1921), S. 731. David, G.: In: Pratique de l'hibernothérapie, Masson & Cie., Paris (1954), zit. n. Laborit u. P. Huguenard. — Delay, J., Deniker, P.: Vortrag auf der Tagung französischsprechender Psychiater, Luxemburg 22.—26. Juni 1952. — Didier, R., Minguet, M.: Tunisie Méd. (1953), S. 797. — Dogliotti, A. M., Ciocatto, E.: Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), S. 707. — Dubois, R.: Compt. rend. soc. biol. (Paris), 64 (1908), S. 54. — Eckmann, L.: Dtsch. med. Wschr., 17 (1955), S. 684. — Eckstein, A.: Zschr. Kinderhk., 42 (1926), S. 5. — Eds de, S. F., Stockton, A. B., Thomas, J. O.: Amer. J. Pharmacol., 65 (1939), S. 353. — Eppinger, H.: Wien. Klin. Wschr. (1934), S. 10; Klin. Wschr. (1928), S. 777. — Fazekas, J., Himusch, H.: Zit. n. P. Véghelyi. — Flach, A.: Anaesthesist, 3 (1954), S. 189; Zbl. Chir., 80 (1955), S. 968. — Foster, C. A.: Lancet (1954), S. 614. — Gäde, E. B., Hinrich, K.: Nervenarzt, 26 (1955), S. 49. — Giertz, H., Hahn, F., Lange, A.: Klin. Wschr. (1954), S, 983. — Gomez, F., Gélin, G.: Bull. Soc. Méd. Hôp. (Paris) (1953), S. 481. — Gozzano: Zit. n. Th. Brehme. — Grosse-Brockhoff, F.: Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig, 201 (1953), S. 417. — Hale, D. E.: Anaesthesiology, 16 (1955), S. 1. — Halpern: Zit. n. H. Laborit. — Haupt, H., Nagel, W.: Zschr. Kinderhk., 73 (1953), S. 355; Mschr. Kinderhk., 102 (1954), S. 4. — Hausmann, W.: Pflügers Arch. Physiol., 113 (1906), S. 317. — Hecker, W. Ch., Berg, H.: Zschr. Kinderhk., 77 (1955), S. 128; Chirurg, 27 (1956), S. 99. — Heinecker, R.: Klin. Wschr., 32 (1954), S. 803. — Hift, St.: Zit. n. K. Steinbereithner. — Hiob, J.: Fortschr. Med., 72 (1954), S. 465. — Hiob, J., Hippius, H.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), S. 924; 22 (1955), S. 501. — Holzer, H.: Anaesthesist, 3 (1954), S. 172. — Hoppe, W.: Thoraxchir., 2 (1954), S. 30. — Höring, F. O.: Dtsch. med. Wschr., 24 (1954), S. 987. — Horstmann: Zit. n. Th. Brehme. — Hubble, D.: Lancet (1941), S. 600. — Hügin, W.: Helvet. chir. acta, 22 (1955), S. 84. — Huguenard, P.: Anaesthesist, 3 (1954), S. 32. — Humphreys, D. R.: Lancet (1942), S. 39. — Irmer, W.: Anaesthesist, 2 (1954), S. 79. — Irmer, W., Koss, F. H.: Dtsch. ued. Wschr., 78 (1953), S. 361. — Jahnel,

F.: Arch. Dermat. Syphil., 171 (1953), S. 187. — Janbon, M.: Presse méd. (1952), S. 1541. — Janet, H., Aupinel, Segal, S.: Arch. franç. Pédiatr., 11 (1954), S. 179. Janssen, G., Wilms, D.: Kinderärztl. Praxis, Leipzig, 7 (1954), S. 289. — Jensen, H. P., Jensen, R. J.: Anaesthesist, 3 (1954), S. 156. — Johnstone, R. D. C.: Brit. med. J. (1942), S. 259. — Joppich, G., Schäfer, H.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 73. — Jörgensen, G., Flach, A., Voss, G.: Med. Klin., 49 (1954), S. 442. — Juvenelles, A., Lind, J., Wegelius, C.: Presse méd., 60 (1952), S. 973. — Kaiser: Schweiz. Arch. Neurol., 73 (1954), H. 1, 2. — Karpinski, W.: Therap. Umschau, 11 (1954), S. 99. — Keeser, Ed.: Med. Klin. (1954), S. 38. — Keith: In Med. Res. Council Spec. Rep., Ser. Nr. 25, London: His Maj. Stat. Office (1919), S. 3. — Killian, H.: Zbl. Chir., 29 (1955), S. 1156. — Kleinsorge, H.: Ärztl. Wschr., 9 (1954), S. 271. — Kohfahl, M.: Chirurg, 26 (1955), S. 363. — Kolde, H., Weidemann, H.: Chirurg, 26 (1955), S. 179. — Kuitunen-Eckbaum, E.: Canad. Publ. Health. J., 32 (1941), S. 308. — Kujath, B., Petersen, H., Allies, F.: Dtsch. med. J., 6 (1955), 19/20, S. 628. — Labhard, F.: Schweiz. Arch. Neur., 73 (1954), S. 338. — Laborit, H.: Réaction organique à l'aggression et choc, Masson & Cie., Paris (1952); Dtsch. med. J., 4 (1953), S. 381; Résistance et soumission en physiologie, Masson & Cie., Paris (1954). — Laborit, H., Huguenard, P.: Pratique de l'hibernothérapie en chirurgie et en médicine, Masson & Cie, Paris (1954). — Lacomme, M., Laborit, H., Chabrun, J., Boreau, Th., David, J.: Gynéc. et obstetr., Paris, 4 (1952), S. 693. — Lavergne, V. de, Schmitt, J.: Soc. méd. Hôp., Paris (29. 5. 1953). — Lehmann, H. E.: Nervenarzt, 25 (1954), S. 322. — Lelong, M., Joseph, R., Vialette, J., David, G.: Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, Sér. 4 (1954), S. 1. — Lensler, A. O.: Diss., Tübingen (1953). — Linke, H.: Münch. med. Wschr., 50 (1955), S. 1698. — Loew, Fr.: Anaesthesist, 4 (1953), S. 8. — Lomas, J., Boardman, R. H., Markowe, M.: Lancet (1955), S. 1144. — Lutz, W.: Klin. Wschr., 22 (1943), S. 727. — Marquézy, R. A., Schrub, J., Leveau, J.: Arch. franç. pédiatr., 7 (1953), S. 10; Sem. Hôp. Paris, 29 (1953), S. 1469. — Martin, K.: Presse méd. (1953), S. 84. — Mendheim, H.: Scheid, G.: Dtsch. med. Wschr., 74 (1949), S. 1022. — Meyer, H. H.: Dtsch. med. Wschr., 8 (1953), S. 33. — Montag, H.: Zbl. Chir., 81 (1956),. S. 393. — Most, H.: Amer. J. Trop. med., 23 (1943), S. 459. — Naunyn: Arch. exper. Path., 1 (1873), S. 181. — Nitsch, K.: Mschr. Kinderhk., 9 (1954), S. 399. — Norpoth, L., Flacke, F., Clösges, J.: Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 189. — Pellerat, M. J.: Presse méd., 61 (1953), S. 1261; J. méd. Lyon (1953), S. 805. — Pennaneach: Zit. n. L. Caussade. — Pierret, R., Breton, A., Ratel, J., Fontaine, G.: Presse méd., 62 (1954), S. 1358. — Ratschow, M.: Medizinische (1953), S. 1351; Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1234. — Reilley: Système nerveux vegetativ, M. encyclop. méd. Chir. — Richter, W. H.: Medizinische, 48 (1954), S. 1618. — Romangny, G., Frederich, A.: Presse méd., Paris, 61 (1953), S. 973. — Romberg: Arch. klin. med., 64 (1899), S. 652. — Rominger, E.: 71. Sitzg. d. Kieler med. Ges. (1953). — Rossi, E., Badmer, A., Bettex, M., Graf, K.: Helvet. Paed. Acta (1954), S. 425. — Rossier, A.: Zit. n. J. Lassner: Cahiers d'anaest., 2 (1954), S. 269. — Rost, H., Sievert, C.: Zbl. Gynäkol. (1954), S. 2148. — Roussel: Zit. n. Th. Brehme. — Salet, J., Berkmann, M.: Sem. Hôp. (1955), S. 288. — Schäfer: Medizinische (1953), S. 941. — Schaumann, W.: Arch. exper. Path. Pharmakol., Leipzig, 224 (1955), S. 48. — Schebek, K.: Kinderärztl. Praxis, Leipzig, 22 (1954), S. 543. — Schmalz: Dtsch. Gesd.wes., 9 (1954), S. 619. — Shokman, R.: Lancet (1954), S. 617. — Schostok, F., Fritz, R.: Zbl. Chir., 80 (1955), S. 510. — Schwiegk, H.: Klin. Wschr. (1942), S. 741. — Sédallion, P.: Pédiatrie, 42 (1954), S. 371; Presse méd., 62 (1954), S. 554. — Simpson, S.: Proc. Phys. Soc., 7 (1952), S. 19. — Sisk, W. N.: J. Amer. Med. Ass., 122 (1943), S. 357. — Soeken, G.: Arch. Kinderhk., 3 (1955), S. 274. — Sorel, R., Bardier, A., Rieunau, J., Auban, H., Dalons, A.: Toulouse méd., 54 (1953), S. 277. — Spitzbarth, H., Bauer, H., Weyland, H.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 406. — Staehelin, J. E., Kielholz, P.: Schweiz. med. Wschr. (1953), S. 581. — Steinbereithner, K., Lembeck, F., Hift, St.: Künstlicher Winterschlaf, Urban & Schwarzenberg, Wien-Innsbruck (1955). — Stenger: Klin. Wschr. (1955), S. 654. — Terzian, H.: Zit. n. Steinbereithner. — Thauer, R.: Pflügers Arch. Physiol., 246 (1943), S. 372; Arch. exper. Path. Pharmakol. Leipzig, 222 (1954), S. 80. — Tschudin: Schweiz. Arch. Neur., 73 (1954), H. 1, S. 2. — Underhill, Ringer: J. Amer. Med. Ass., 75 (1920), S. 1531. — Véghelyi, P., Eisert, A.: Kinderärztl. Praxis, Leipzig, 22 (1954), S. 315. — Weese, H.: In: H. Killian u. H. Weese: Die Narkose, Georg Thieme, Stuttgart (1954). — Wegelius: 71. Tagung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. — Weinreich, M.: Zbl. Chir., 79 (1954), S. 760. — Weisse, K.: Kinderärztl. Praxis, Leipzig, 7 (1955), S. 289. — Wenderoth, H., Lennartz, H.: Med. Klin. (1955), S. 818. — Werner, G.: Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig, 222 (1954), S. 168. — Werz, R. v.: Arch. exper. Path. Pharmak. Leipzig, 202 (1943), S. 561. — Wiedemann, Haupt, H.: Zschr. Kinderhk., 73 (1953), S. 355. — Wirth, W.: Langenbecks Arch. klin. Chir., 279 (1954), S. 732. — Wolter, W.: Virchows Arch. path. Anat., 25 (1862), S. 414. — Wurz, R.: Arch. Parasit., Paris, 11 (1906/07), S. 374. — Zabolotny, D.: Zbl. Bakt., 106 (1928), S. 397. — Zindler, M.: Anaesthesist, 4 (1954), S. 168. — Zürn, L.: Langenbecks Arch. klin. Chir., 279 (1954), S. 772.

Anschr. d. Verff.: Hamburg-Altona, Altonaer Kinderkrankenhaus, Bleickenallee 38.

Buchbesprechungen

H. Bürkle de la Camp und P. Rostock: Handbuch der gesamten Unfallheilkunde. Begründet von F. König und G. Magnus. 2. umgearb. Aufl. 2. Band: 590 S., 106 Abb. und 21 Tabellen. F. Enke Verlag, Stuttgart 1955. Preis: geh. DM 84—; Gzln. DM 89—.

Unfallheilkunde, II. Band.

Der II. Band dieses Standardwerkes beginnt mit einem ebenso ausgezeichneten wie übersichtlichen und vollständigen Kapitel über „Geschwulst und Trauma" von K. H. Bauer und R. Frey. Für diesen wichtigen und schwierigen Zweig der Begutachtung sind alle Grundlagen und Richtlinien klar herausgearbeitet. Im 6. Hauptkapitel sind in 19 Unterkapiteln die Unfallschäden der verschiedenen Körperabschnitte abgehandelt — jeweils von bekannten Fachleuten mit besonderer Erfahrung für die Einzelgebiete verfaßt.

Von den nichtchirurgischen Abschnitten sind vor allem zu erwähnen: Stoffwechselkrankheiten und Unfall (K. Hartl); interne Unfallschäden an den Lungen (H. Beckmann); interne Unfallschäden am Herzen (M. Hochrein); interne Unfallschäden am Kreislauf (O. Zorn); weibliche Genitalorgane (Schwalm).

Die konzentrierte und sorgfältige Bearbeitung der einzelnen Abschnitte wird durch instruktive Abbildungen und kritisch ausgewählte Literaturangaben ergänzt. Prof. Dr. med. *H. v. Seemen*, München.

Rainer Gottlob: Angiographie und Klinik. Technik, Indikationen, klinische Bedeutung sowie Fehler und Gefahren der Arteriographie und Phlebographie. (Wiener Beiträge zur Chirurgie, Band XII.) 96 S., 6 Abb. im Text und 50 Abb. auf 20 Bildtafeln, Verlag Wilhelm Maudrich, Wien 1956. Preis: kart. DM 19—.

Der Verf. beschränkt seine Darstellung auf die Bedeutung der Angiographie für Diagnostik und Therapie bei Gefäßkrankheiten der Bauch- und Beingefäße.

Nach einem kurzen Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Angiographie wird zunächst die Technik zur Darstellung von Bauch- und Beckenarterien und dann zur Darstellung der peripheren Arterien abgehandelt.

Dem Verf. liegt daran, vor allem einfache Methoden aufzuzeigen und die Indikation der Angiographie möglichst scharf zu umreißen. Auf die Bedeutung der Kollateralbahnentwicklung für die Prognose jedes Gefäßleidens wird ausführlich eingegangen. Die Umgehungsbahnen werden in tabellarischer Übersicht sehr anschaulich dargestellt. Besonders eindrucksvoll ist das Kapitel über Fehler und Gefahren der Angiographie und sind die Ratschläge, solche zu vermeiden. Wir können G. nur zustimmen, daß eine Vorbeugung von Zwischenfällen nur möglich ist, wenn ihr Vorkommen bekannt ist. Gerade die Mitteilung von Zwischenfällen in der wissenschaftlichen Literatur scheint geboten.

Im 2. Teil wird die Phlebographie, also die Darstellung der Venen, ausführlich besprochen. An Stelle von Serienaufnahmen bevorzugt Gottlob die gezielte Phlebographie. Mit der Äthermethode nach Hitzing zur Bestimmung der venösen Kreislaufzeit gewinnt Gottlob Anhaltspunkte für die Belichtungsintervalle.

Sehr ausführlich wird die Technik der deszendierenden Kavographie dargestellt, welche Gansau zuerst durchführte. Die intraspongiöse Phlebographie, bei der Kontrastmittelinjektionen in den Kalkaneus, in die Tuberositas tibiae und in den Trochanter major vorgenommen werden, wird von Gottlob routinemäßig ausgeführt. Der Eingriff erfordert eine Kurznarkose. Sehr kritisch wird die chirurgische Therapie von Venenkrankheiten besprochen. Die Unterbindung größerer Venen hat nicht überall Anerkennung gefunden. Erneut wird für eine erfolgreiche Krampfaderverödung gefordert, daß der Zustand der tiefen Venen zuvor geklärt wird. Eine sichere Klärung ist nur phlebographisch möglich.

Die sehr klaren Ausführungen des Autors werden durch 20 eindrucksvolle Bildtafeln belegt. Die kritische, ja zurückhaltende Form der Darstellung zeigt, daß der Autor sich bewußt ist, daß er eine diagnostische Methode beschreibt, welche an das Verantwortungsgefühl des Arztes hohe Anforderungen stellt. Dem derzeitigen Stande der angiographischen Technik wird die Abhandlung mit ihren reichen Literaturangaben vollauf gerecht. Das Buch ist jedem an der Angiologie Interessierten dringend zu empfehlen.

Prof. Dr. med. *M. Ratschow*, Darmstadt.

G. Worth und E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Geschichte, Pathogenese, Morphologie, Klinik und Röntgenologie. 998 S., 346 Abb., zahlr. Tabellen, Staufen-Verlag, Kamp-Lintfort 1954. Preis: Gzln. DM 178,50.

Zunächst sei ein kurzer Überblick über den Inhalt des vorliegenden Werkes gegeben. Die 11 Abschnitte sind beschriftet: Die Geschichte der Staubkrankheiten — Die normale Anatomie des Atmungsapparates — Physikalische und chemische Eigenschaften der Gewerbestäube — Die Abscheidung von Staubteilchen in den Atemwegen — Experimentelle Pathologie und Pharmakologie der Staubkrankheiten — Die pathologische Anatomie der Staublungenerkrankungen — Die Klinik der Staublungenerkrankungen — Berufsspezifische Silikosetypen aus den verschiedenen staubgefährdeten Gewerbezweigen — Durch Silikate bedingte Staublungenerkrankungen — Durch nicht-silikogene Stäube verursachte Lungenveränderungen — Röntgenologische Differentialdiagnostik der Pneumokoniosen gegen andere Lungenerkrankungen. — Das anschließende Literaturverzeichnis umfaßt auf 216 Seiten mehr als 8000 Titel, das Autoverzeichnis umfaßt 34 Seiten, das Sachregister 29 Seiten.

Es liegt hier also ein einmaliges Standardwerk vor, wie es bisher auf dem internationalen Büchermarkt nicht zu finden war. Kein Arzt oder Techniker, der sich mit Staublungenfragen befaßt, darf dieses Werk übersehen. Text, Bildmaterial, Ausstattung sind in gleicher Weise hervorragend.

Prof. Dr. med. *F. Koelsch*, Erlangen.

Ernst **S p e e r : Das Erlebnis als klinische Aufgabe in der ärztlichen Psychotherapie.** 116 S., J. F. Lehmanns Verlag, München 1956. Preis: kart. DM 9—, Gzln. DM 12—.

Das kluge Buch ist ausschließlich für Ärzte und unter diesen besonders für die ärztlichen Psychotherapeuten bestimmt.

Im Gegensatz zu der dualistischen Auffassung der Theologie von einer unsterblichen Seele und einem sterblichen Körper — setzt S p e e r „Psyche" gleich „Leben", weil wir Ärzte es lediglich mit der lebenslänglich in sich selber verfugten Leib/Seele-Wirkungseinheit: „Mensch" zu tun haben und praktisch nur mit dieser Aussage etwas Vernünftiges anfangen können. Das ärztliche Anliegen hat also mit der theologischen Begriffsfindung für „Seele" nichts zu tun, und aller Streit darüber mündet in dem ebenso bekannten wie fruchtlosen Aneinandervorbeireden.

1938 definierte Speer den Neurosebegriff dahingehend, daß es sich dabei um eine Störung der Erlebnisverarbeitung handelt. Wenn man jene Definition mit seiner 1949 erklärten Identität von Seele und Leben — beziehungsweise: Er-leben — paart, ergibt sich, daß die Summe allen Erlebens und aller irgendwie ausdenkbaren Erlebnismöglichkeiten „Seele" sind.

Wer dem Autor bis hierher willig folgt, dem wird die Lektüre des vorliegenden Werkes wirklich zum persönlichen Erlebnis. Und in der therapeutischen Anwendung wächst das Erlebnis zur klinischen Aufgabe, bei der es für den Patienten in erster Linie darauf ankommt, Störungen des „Selbstwerterlebens", des „Kontakterlebens" und des „Sicherheitserlebens" — durch Erleben — zu korrigieren. Soweit die Struktur und der Sinn des Buches.

Die Schrift ist deshalb so wertvoll, weil sie — nicht zuletzt auf Grund ihrer gekonnten und kräftigen Sprache — vom Praktiker verstanden wird und selbst den an eine dogmatische Lieblingsmeinung Verhafteten eine Brücke in die Welt des Tatsächlichen bietet.

Zum Beispiel beweist Speer bei dem für die Entwicklung des einzelnen so wesentlichen „Erlebnis in der Familie", daß die scheinheilige Devise, es werde sich doch wohl ein jeder in der elterlichen Familie wohl fühlen, ein barer Unsinn ist.

Den angeblich von ihrer Umwelt Vergewaltigten zeigt er ihre träge und gefährliche Neigung, „sich leben zu lassen".

Diejenigen, die da so betont stets Gutes tun wollen, werden durch den Hinweis auf das gute Geschäft des Gebens als Egoisten in zweiter Potenz entlarvt.

Die liebesunfähigen Impotenten werden von dem Heiligenschein ihres „moralischen" Schutzschildes demaskiert, weil Liebe immer nur dann entstehen kann, wenn jemand durch eigene Hingabe — fernab allen Moralins — in das Erleben eines anderen hineingeht. Hiergegen ist die ärztliche „Übertragung" in der Psychotherapie eine Technik und keine Liebe — was narzistische Patienten nicht wahr haben wollen.

Kurz — es wird von den Erfahrungen, die sich der Vater der Lindauer Psychotherapiewochen in 35 Jahren heißesten Bemühens erarbeitet hat, eine solche Fülle an kernigen Ratschlägen geboten, daß man seinem vielleicht reifsten Werk nur die weiteste Verbreitung wünschen kann. Dr. med. *E. Schaetzing*, Berlin.

Kongresse und Vereine

Das Gewissen im ärztlichen Raum

Ein von medizinisch-wissenschaftlicher Seite noch wenig oder kaum bearbeitetes Gebiet hatte sich die IX. religiös-wissenschaftliche Ärztetagung vom 21. bis 27. Mai 1956 in Zell am See (Österreich) zum Thema gewählt. Es erwies sich als höchst aktuell und für die Teilnehmer äußerst fruchtbar.

Die Tagung gliederte sich in 3 Vortragskreise:

Der erste Tag galt der philosophisch-theologischen Grundlegung des Begriffes Gewissen. Dr. phil. Johannes W ü r t z , Gmunden (Österreich), beschrieb in seinem Referat **„Gewissen und Existenzdialektik"** in seiner eigenwillig, dichterisch-genialen Sprache die Phänomene des Gewissens. Das Gewissen gehört zu den Grunderfahrungen des Menschen. Wo ist der Ort des Gewissens? Diese Frage kann von der Psychologie nicht beantwortet werden. Seine Position ist im Metaphysischen. Das Gewissen ist beim Geist. Mann kann es nicht verstehen, man muß es vernehmen. Das Vernehmen aber beruht auf einem Teilnehmen, Teilnehmen an einem Du, an einem personalen Selbst, wie ich ein personales Selbst bin. Das Selbst schlechthin aber ist Gott. Das Gewissen ist so der Zusammenstoß zwischen mir und Ihm, der Horizont zwischen Erde und Himmel.

Mehr der schulphilosophischen Ausdrucks- und Darstellungsweise entsprach das philosophisch-ethische Grundreferat von Prof. Dr. R. H o f m a n n , Passau, über **„Wesensbestimmung und Wesensmißdeutung des Gewissens in der Gegenwart"**. Dem Gewissen sind drei Erscheinungen eigen: Es ist eine Erkenntnisfunktion, aber nicht nur dies allein. Die Erkenntnis ist verbunden mit einer gewissen Tendenz, die der Mensch nicht hervorruft, sondern die er erfährt, der Tendenz in der Richtung zum Guten hin. Und drittens eignet dem Gewissen die Unheimlichkeit, die alle Ruhe und Sicherheit zerstört, die dem Menschen seine Trennung von Gott anzeigt. Im Gewissen erfährt der Mensch unmittelbar in der Tiefe seines Gemütes die sittliche Qualität einer konkreten sittlichen Entscheidung durch Erleben der sein ganzes Heil betreffenden Bedeutung dieser Entscheidung.

Prof. D. Dr. phil. H. D o m s , Münster, gab in seinem dritten Referat **„Gewissen und christliches Gnadenleben"** hierzu noch die theologische Ergänzung. Die Gnade ist nötig, weil der Mensch dazu bestimmt ist, seinen Lebensinhalt zu gewinnen, der über alles Innerkosmische weit hinausreicht, nämlich die Teilnahme am göttlichen Leben. Dadurch wird auch seine irdische Lebensaufgabe eine andere. Dieser neuen Aufgabe kann sich auch das Gewisssen nicht entziehen. Auch für seine Tätigkeit wird die Gnade höchst bedeutungsvoll. Der Mensch erhält durch sie die drei göttlichen Tugenden Glaube, Hoffnung und Liebe eingegossen. Dadurch wird die Gewissensentscheidung des Menschen nicht mehr allein durch biologische und psychologische Bedingtheit gelenkt und nicht auf eine rein natürliche Kräfteharmonie hingelenkt, sondern zur übernatürlichen Heiligkeit. Daraus ergeben sich zwingende Folgerungen für den christlichen Arzt: Die heute so viel besprochene psychosomatische- und Ganzheitsmedizin erfaßt den Menschen erst dann ganz, wenn sie ihn nicht nur auf einer natürlichen Ebene sieht, sondern darüber hinaus in seiner transzendenten Bestimmung zur Teilnahme am übernatürlichen göttlichen Leben.

Nach diesen einleitenden Grundlegungen diente ein weiterer Tag der eingehenden Aussprache über die Bedeutung des Gewissens beim neurotischen Geschehen. Hierzu sprach Dr. F r ü h m a n n , Wien, (aus dem Wiener Arbeitskreis für Tiefenpsychologie von A. v. Caruso) über das **„Neurotische Gewissen"**. Das Freudsche Modell der Persönlichkeitsentwicklung mit seinen verschiedenen Stufen stellt das Gewissen als eine Funktion des Über-Ich dar. Gegen diese Meinung führt die Schule von v. Caruso an, daß nach den Befunden der personalistischen Tiefenpsychologie das Gewissen eine angeborene, originäre Funktion der Person ist, die vom Über-Ich und seinen Funktionen geschieden werden muß. Neurose ist nicht ein Triebkonflikt, sondern Konflikt zwischen Triebstreben und Wertstreben bzw. Gewissen. Durch Fixierung des Personenzentrums an eine Entwicklungsphase, die aus Gründen bestimmter Störungen nicht vollständig durchlaufen wurde und unerledigt blieb, kommt es (nach v. Caruso) zur Verabsolutierung des Relativen (oder Kreatürlichen) auf Kosten der personalen Beziehungen zum Absoluten (Göttlichen). Durch diese neurotische Fixierung wird die Welt- und Wertoffenheit des Menschen abgeschlossen, der Mensch gerät in eine Lage, die der des an innerorganismische Schematismen fixierten und abgeschlossenen Tieres gleicht. Aufgabe des Therapeuten ist es, den Neurotiker aus der krankhaften Fixierung seines Personenzentrums zu lösen und ihn frei zu machen für die Erkenntnis des Absoluten, seiner transzendenten Bestimmung.

Äußerst aufschlußreich war, was Prof. Dr. H e i n e n , Münster, über **„Das Gewissen im Krankheits- und Heilungsprozeß"** sagte. Jede Krankheit des Menschen steht im Dienste der personalen Selbstentfaltung und Gewissensbildung. Finalität und Sinnhaftigkeit der Krankheit sind indes nur schwer zu erfassen. Alle hier in Frage kommenden Möglichkeiten wurden erörtert. Das Wertfühlen, Wertintuieren und Werterkennen sind durch die Krankheit erheblich alteriert und anders als beim Gesunden. Entscheidungskraft und Entscheidungsfähigkeit unterliegen durch die Krankheit starken Schwankungen. Auch in der Krankheitssituation fungiert das Gewissen als Wegweiser. Der Arzt soll den Kranken wissen lassen, daß seine Krankheit nicht nur seinen Körper und dessen gestörte Funktionen, sondern auch seine Gewissensfunktionen betrifft. Der Arzt kann und soll bei der Gewissensintegrierung Hilfe leisten durch das Gespräch mit dem Kranken und den Angehörigen, durch Anleiten zu einem gesunden Leiberleben, zu einer ethisch gesunden Einstellung zu Arbeit, zum Erwerb und zum Geld, auch durch den Hinweis auf die Wirkung religiös-sakramentalen Lebens, vor allem aber durch sein Vorbild. Zu all dem ist eine personale Beziehung zum Kranken Voraussetzung, die freilich heute weitgehend verlorengegangen ist, als der Preis für die technische Sicherung von Diagnose und Therapie.

Ein dritter Teil der Tagung galt dem Gewissen des Arztes. Hier führte das Referat von Prof. Dr. med. K o r t h , Erlangen, über **„Gefährdung des ärztlichen Gewissens"** zu einer leider nicht immer affektlosen lebhaften Diskussion. Der Referent sah die Hauptgefahr für den Arzt in der zunehmenden öffentlich rechtlichen Bindung, durch die das ärztliche Gewissen immer mehr getrübt und verdunkelt wird.

Die Verantwortung für den Kranken kann vom Arzt aber nicht auf Anweisung einer Obrigkeit getragen werden. Eine zweigleisige Tätigkeit: Seinem Auftraggeber willfahren — seine Pflicht dem Kranken gegenüber erfüllen, ist für den Arzt unmöglich. Besonders tragisch ist es und besonders bedenklich wirkt es, daß die große Mehrzahl der Ärzte diesen Einbruch des Staates und der staatlich verhängten sozialen Versicherungen in den ärztlichen Souveränitätsbereich gar nicht erkennt oder gar als Erleichterung empfindet, dadurch daß dem Arzt manche Gewissensentscheidung abgenommen wird. Weil Verordnungen und Vorschriften ein Abwägen überflüssig machen, kann vieles reflektorisch erledigt werden. Besonders gefährlich ist die „Menschlichkeit", in deren Namen der Arzt den Genfer Eid schwören soll. Die Humanität ist ein Gemeinplatz, der jeder Ideologie freisteht. Wehe dem ärztlichen Gewissen, das sich durch dieses Schlagwort Menschlichkeit betören läßt! Wie das Ärztliche vom Organisatorischen überwuchert und damit das ärztliche Gewissen gefährdet wird, zeigt besonders deutlich die Präventivmedizin und die Bemühungen um sie. Ausgegangen von der Sorge um den einzelnen verlangt sie die Erfassung der Massen unter ständiger und vielfacher Verletzung und Mißachtung der Rechte des einzelnen.

Das Referat löste eine sehr lebhafte Diskussion aus, wobei die Anschauungen über die Abgrenzung der Rechte des Staates gegenüber denen des Individuums weit auseinandergingen.

Und nochmals klang das ärztliche Gewissen in einem zweiten Referat von Prof. Dr. theol. Heinen, Münster, an über **„Labilisierung und Stabilisierung des Gewissens in der ärztlichen Praxis"**. Hier nur einige Gedanken aus ihm: Labilisierend auf das ärztliche Gewissen wirken: Überbelastung und Überforderung des Arztes und des Pflegepersonals in den klinischen Anstalten mit den Folgen der Serien- oder Fließbandbehandlung, Übersehen der Individualität des Kranken. In der Kassenpraxis Bewertung nach Krankenschein und Regelbetrag. Falsches Mitleid. Reiner Erfolgsstandpunkt in der Behandlung unter Übersehen des Sinngehalts der Krankheit. Mangelhafte berufsethische Ausbildung zu Gunsten einer differenzierten Fachausbildung. Unbewußt wirkende Projektionsprozesse und Gefangenheit von Arzt und Patient in einer gegenseitigen Übertragung und Bindung.

Faktoren der Stabilisierung des ärztlichen Gewissens sind unter anderem: Geborgenheit durch Familie, Wohnraum, Kollegialität und materielle Existenzsicherung. Offenheit für die immateriellen Werte des Guten, des Schönen und Wahren. Berufsethische Bildung und Weiterbildung. Integrierende und ordnende Aufgabe der Religion, ohne die eine Ordnung des menschlichen Liebesstrebens nicht gelingt. Der rein humanitären Liebe fehlt der transzendente Bezugspunkt. Ein exaktes Wissen um die Funktionen des Unbewußten. Richtige Selbsteinschätzung des Arztes und genügendes Selbstwertgefühl. Denn Gewissen und Selbstwertgefühl bedingen sich wechselseitig.

In einem nochmaligen theologischen Referat entwickelte Pfarrer Hanssler, Stuttgart, in geistreichen Ausführungen an Hand der beiden Begriffe **Gehorsam und Freiheit**, wo der Ort des Gewissens im Neuen Testament ist. Diese beiden Begriffe Gehorsam und Freiheit sind zwei Akzente der Gotteskindschaft des Menschen. Das Gewissen ist die Feinfühligkeit für den Gehorsam gegen Gott, für den Anruf Gottes, für die Wirklichkeit Gottes.

Eine sehr glückliche und wie mir scheint für die ärztliche Tätigkeit überaus wichtige, wenn auch bisher gänzlich vernachlässigte, Erweiterung des medizinischen Horizontes, brachte am letzten Tag das Referat von Prof. Dr. phil. Prohaska, Salzburg, über **„Ärztliche Pädagogik"**. Er zeigte, wie viele Berührungspunkte Arzt und Pädagoge haben. Der Kranke muß in eine fruchtbare Auseinandersetzung mit seiner Krankheit geführt werden. Dabei ist zu beachten, daß jeder Kranke ein reduzierter Mensch ist, der auf eine kindlichere Stufe zurückversetzt ist. Der Arzt hat, ebenso wie der Pädagoge bei seinem Zögling, beim Kranken die Umwelt, vielfach auch die kranke Umwelt seines Patienten in Betracht zu ziehen. Durch die Krankheit entsteht für den Kranken vielfach eine völlig neue Umwelt. Unruhe der Umgebung sind schädlich nicht nur für das Kind bei der Erziehung, sondern auch für den Kranken bei der Heilung. Vornehmlichstes Mittel ärztlicher Pädagogik ist die Herstellung zwischenmenschlicher Beziehungen durch das Wort als Verbindung des Ich mit dem Du. Den Kranken in Liebe ansprechen, dann kann er auch in Liebe antworten!

Den Abschluß der Tagung bildete ein nochmaliger flammender Appell an das Gewissen des Arztes von dem Grazer Chirurgen Doz. Dr. med. Moser **„Vom Heil des Leibes"**. Auch aus diesem Referat können nur wenige Gedanken angeführt werden. Die Krise der Medizin, in der wir leben, ist ein Teil einer allgemeinen Entwicklung, ist eine Krise des Standes und eine Krisis des einzelnen. Zu dieser Entwicklung hat die medizinische Wissenschaft ihren Teil beigetragen. Ihr Ziel war lange Zeit und weithin nur eine Heilung des Körpers, nicht aber das Heil des Leibes. Dadurch wurde das ärztliche Ethos angeschlagen. An die Stelle des Vertrauens trat weithin der Vertrag. Die Wirkung des Arztes hängt davon ab, was er selbst ist. Wo nur menschliches Können sich bemüht, hat die Idee des Menschentums versagt. Die Überwindung der Krise muß nach vorne erfolgen. Der Arzt muß den Leib herausnehmen aus einer rein materiellen Betrachtung, muß ihn sehen in seiner transzendenten Beziehung. Diese Umstellung muß vom einzelnen ausgehen, der durch sein Beispiel in die Breite wirken muß.

Die Tagung, die etwa 200 Teilnehmer aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Belgien zählte, wies nicht nur in ihrem äußeren Rahmen, sondern auch in ihrer inneren thematischen Gestaltung eine bemerkenswerte Geschlossenheit auf. Sie vermittelte ihren Teilnehmern nicht nur in den Referaten, sondern auch in den ausgiebigen Gesprächen der Teilnehmer untereinander und mit den Referenten viele über ihr engeres medizinisches Fachwissen hinausreichende Anregungen, öffnete und weitete ihren Blick für die jeden Menschen und jeden Beruf angehenden rechtlichen, philosophischen und theologischen Grundprobleme des Menschseins und diente über all dies hinaus noch der Erholung und Entspannung von der Mühsal und dem Gehetze des Alltags. Daß dies trotz der angestrengten geistigen Arbeit heuer in besonders großem Ausmaß der Fall war, dafür sorgte die Wahl des Tagungsortes Zell am See.

Dr. med. *Pius Müller*, Bamberg.

Medizinische Gesellschaft Basel

Sitzung am 3. Mai 1956

C. R. Pfaltz, Basel: **Die praktische Bedeutung der Kochleo-Vestibularisprüfung im Rahmen der neurologischen Diagnostik.** Die Beurteilung eines Krankheitsbildes, das vorwiegend durch das Auftreten von Gleichgewichtsstörungen oder unklaren Schwindelzuständen gekennzeichnet ist, kann keineswegs nur auf Grund der subjektiven Beschwerden erfolgen. Angesichts der Tatsache, daß es sich beim Großteil derjenigen Patienten, die den Arzt wegen ihrer Schwindelerscheinungen konsultieren, um vegetativ labile oder hypochondrische Individuen handelt, ist es für den erstuntersuchenden Arzt oft sehr schwierig, den Entscheid zu fällen, ob es sich bei den vom Pat. geschilderten Schwindelerscheinungen um den Ausdruck einer vegetativen oder neurotischen Störung handelt, oder aber um das Symptom einer organischen Veränderung an irgend einer Stelle des Gleichgewichtsapparates. Wie sehr man sich davor hüten muß, unklare Schwindelerscheinungen lediglich auf das psychische Konto des Pat. zu buchen, wird an folgendem Beispiel geschildert: 40j. Pat. mit Schwindel und Ohrensausen. Otologische Untersuchung: einseitige kalorische Untererregbarkeit, einseitige Schwerhörigkeit mit fehlendem Recruitment-Phänomen. Vermutungsdiagnose: Akustikusneurinom. Neurologische und ophthalmologische Untersuchung o. B. Stenversaufnahmen o. B. Während 4 Jahren unter der Diagnose: Ménièresches Syndrom bei schwerer Neurasthenie symptomatisch behandelt. Allmähliche Progredienz der Beschwerden. Nochmalige neuro-ophthalmo-, neuro- und otoneurologische Untersuchung sowie Stenversaufnahmen ergeben nach 4 Jahren sichere Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Akustikusneurinoms, das dann operativ bestätigt wird.

An Hand dieses Beispiels wird ferner darauf hingewiesen, daß auf Grund des Fehlens röntgenologischer Veränderungen des inneren Gehörganges ein Akustikusneurinom nicht ausgeschlossen werden darf. An Hand von eigenen Fällen wird belegt, daß nur die gemeinsame neuro-ophthalmo-otoneurologische Untersuchung eine genaue Abklärung eines solchen Krankheitsbildes und damit auch die hinsichtlich Operationsrisiko und -folgen bedeutungsvolle Frühdiagnose des keineswegs so seltenen Akustikusneurinoms gewährleisten kann.

Es wird der Gang der otoneurologischen Untersuchung geschildert, die sich im großen und ganzen auf folgende Punkte stützt:

1. Nachweis manifester Gleichgewichtsstörungen (Romberg—Gangprüfung—Positionsversuch);
2. Nachweis eines vestibulären Spontan- und Lagenystagmus;
3. Untersuchung des optokinetischen Nystagmus;
4. Kalorische Reizprüfung der Labyrinthe nach der Methode von Hallpike und Mitarbeitern.

Für die topische Diagnostik der Gleichgewichtsstörung sind wichtig:

1. Spontan- und Lagenystagmus (Unterscheidung zwischen einem Lagenystagmus peripherer und zentraler Genese);
2. Optokinetischer Nystagmus (eine Störung desselben ist signifikant für das Vorliegen einer supranukleären vestibulären Funktionsstörung);
3. **Das Ergebnis der kalorischen Reizprüfung, durchgeführt nach der Methode von Hallpike u. Mitarb., gewährleistet nicht nur den Nachweis einer labyrinthären Funktionsstörung, sondern erteilt uns auch Auskunft über das Tonusgleichgewicht im Vestibulariskerngebiet, d. h. eine Störung desselben ist durch das Auftreten einer sog. kalorischen Nystagmusbereitschaft gekennzeichnet.**

Zuletzt werden einige typische Krankheitsbilder, denen eine vestibuläre Funktionsstörung zugrunde liegt, kurz besprochen: Die Ménièresche Krankheit, das Akustikusneurinom, die vestibuläre Neuronitis, der periphere Lagenystagmus, das Syndrome sympathique cervical postérieur (Barré-Liéou).

(Einzelheiten siehe: Diagnose und Therapie der Gleichgewichtsstörungen, Schweiz. med. Wschr., 86 [1956], S. 425, und Diagnose und Therapie der vestibulären Neuronitis, Practica O. R. L., 17 [1955], S. 454.) *(Selbstbericht.)*

Wissenschaftlicher Verein der Ärzte in Steiermark

Außerordentliche Sitzung anläßlich des Weltgesundheitstages am 6. Mai 1956 in Graz

H. M. Jettmar: **Die erworbene Resistenz medizinisch wichtiger Gliederfüßler gegen moderne Insektizide.** Nach jahrelanger Verwendung der gechlorten Kohlenwasserstoffe, vor allem des DDT, als Insektenvertilgungsmittel, wurde seit 1947 in verschiedenen Ländern eine sich immer weiter ausbildende Resistenz verschiedener Insekten, vor allem der Stubenfliegen, gegen diese Insektizide festgestellt. Diese Resistenz kann in drei Typen eingeteilt werden: 1. physiologische Resistenz, die in der Fähigkeit besteht, durch chemische Prozesse einen Giftstoff nach seinem Eindringen in den Insektenkörper unschädlich zu machen (diese ist die wichtigste!), 2. morphologische Resistenz (Neubildung morphologischer Strukturen, die das Eindringen des Giftstoffes erschweren), und 3. Änderung im Verhalten des Insektes (geringere Bewegung auf vergifteten Flächen, Vermeidung derselben, Änderung des Biotops usw.). Namentlich Anophelesarten verschiedener Länder zeigen zahlreiche Beispiele der Veränderung ihres Verhaltens nach langjähriger DDT-Behandlung.

Bei der Entwicklung der Giftresistenz lassen sich zwei Phasen unterscheiden: 1. die Initialphase; hier entwickelt sich die Resistenz ziemlich langsam erst nach 20—30 Generationen — und erreicht nur geringe Grade (bis höchstens das Zehnfache der „normalen" Giftresistenz); 2. die rapide Phase; hier hat ein einzelnes Genenpaar die Resistenzeigenschaft übernommen. Die Resistenz erhöht sich sprunghaft bis auf das Tausendfache und weit darüber.

Ist einmal gegen ein Insektizid aus der gechlorten Kohlenwasserstoffgruppe eine Resistenz ausgebildet, dann kann sich auch rasch gegenüber anderen Insektiziden dieser Gruppe eine erhöhte Resistenz ausbilden („multiple" Resistenz). „Gekreuzte" Resistenz wird seltener beobachtet: Sie erstreckt sich auch auf Insektizide anderer Gruppen.

Die biochemische Ursache der Insektenresistenz beruht ihrem Wesen nach darauf, daß die resistenten Fliegen gelernt haben, das Dichloro-Diphenyltrichloraethan (DDT) zum nicht-toxischen Metaboliten DDE (ein Chlorphenyldichloraethylen) abzubauen. Dieser Abbau erfolgt durch das Enzym „Dehydrochlorinase". Es gelingt jedoch durch Zusatz eines Synergisten, die Wirksamkeit der ursprünglich angewandten DDT wieder zurückzugewinnen. Die beste Leistung zeigt in dieser Hinsicht das DMC — ein Chlorphenylaethan. Das DMC wirkt dadurch, daß es sich mit der Dehydrochlorinase verbindet, so daß etwas DDT unverändert zurückbleibt, wodurch dann auch höchst resistente Fliegen vergiftet werden können. Eine möglichst rasche Auffindung weiterer wirksamer Synergisten ist in manchen Ländern, wo nahezu alle Fliegen hohe Resistenzgrade erworben haben, für die chemische Stubenfliegenbekämpfung ein unbedingtes Erfordernis.

Das Problem der Insektenresistenz hat insofern auch sein Gutes, da man nunmehr zur Rückkehr und zum neuerlichen Ausbau der alten bewährten Sanierungsmethoden veranlaßt ist. Diese Methoden wurden dank der hervorragenden Erfolge des DDT etwas in den Hintergrund gedrängt.

Von anderen Gruppen der chemischen Insektizide erweisen sich die für den Warmblüterorganismus rel. weniger giftigen Vertreter der Gruppe der organischen Phosphorverbindungen und die Gruppe der Pyrethrine (Pyrethrum, Cyclethrin, Allethrin) als aussichtsreich. Besonders gut bewährt haben sich auch gegen die allerresistentesten Stubenfliegen die Phosphorverbindungen Malathion, Parathion und Diazinon. Eine Resistenz bildet sich gewöhnlich erst dann zu hohen Graden aus, wenn neben den geflügelten Insekten auch Larven und Puppen mit dem Insektizid behandelt werden. *(Selbstbericht.)*

Kleine Mitteilungen

Hauptversammlung des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Dem von den Apothekern gegründeten „Deutschen Arzneiprüfungs-Institut" in München ist die pharmazeutische Industrie der Bundesrepublik und West-Berlins durch einstimmigen Beschluß ihrer heutigen Hauptversammlung beigetreten. Das Institut, das jetzt von den drei für die Arzneiversorgung verantwortlichen Gruppen, den Apothekern, den Ärzten und den Arzneimittelherstellern, getragen wird, hat die Aufgabe, im Verkehr befindliche Arzneispezialitäten stichprobenweise daraufhin zu analysieren, ob deren Zusammensetzung den Angaben auf den Packungen entspricht. Mit ihrem Beschluß hat die pharmazeutische Industrie erneut dazu beigetragen, die Güte der Arzneispezialitäten zu sichern.

Die Güte der Arzneimittel und die Fortentwicklung der Arzneitherapie hängen entscheidend von der wissenschaftlichen Forschung innerhalb der Industrie ab. Diese Forschungstätigkeit wird aber durch die gegenwärtige Steuerpolitik des Bundes insofern gefährdet, als sie den Forschungsaufwand in der Steuerbilanz zu aktivieren verlangt, im Gegensatz zum Beispiel zur Steuerpolitik der USA. Deshalb hat die Hauptversammlung des Bundesverbandes bei den maßgebenden Stellen Schritte beschlossen, um zu erwirken, daß Forschungsvorhaben durch steuerliche Belastungen nicht erschwert oder sogar verhindert werden, weil dadurch die industrielle Leistungsfähigkeit von morgen beeinträchtigt wird.

Zwecks Vorbereitung seiner Stellungnahme zu dem vom Bundesinnenministerium bekanntgemachten Entwurf für ein Arzneimittelgesetz wurde eine Reihe von Paragraphen kritisch erörtert, die Absicht des Ministeriums im ganzen aber begrüßt. Das in dem Gesetzentwurf ebenfalls berührte Problem der Werbung für Arzneimittel wurde vom Bundesverband für seine Mitgliedsfirmen durch eine neue Fassung seiner Werberichtlinien bereits gelöst.

Der langjährige erste Vorsitzende des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V., Herr Dr. Karl Merck, wurde zum Ehrenmitglied des Gesamtvorstandes gewählt, dem er auf Lebenszeit mit Stimmrecht angehören wird. Es ist dies die erste Ehrung dieser Art in der pharmazeutischen Industrie. Herr Leopold Arnsperger, Vorsitzer des Vorstandes der Firma Knoll A.-G. in Ludwigshafen, wurde zu seinem Nachfolger bestellt. Neben ihm gehören dem geschäftsführenden Vorstand an die Herren: Dr. H. Bremer, Hamburg; Dr. E. Kohlstaedt, Frankfurt a. M.; Dr. Th. Lindmar, Berlin; Senator P. Schmidtgen, Stuttgart.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Pressestelle, Bad Homburg, den 27. Juni 1956.

Vorbereitung zur Doktorprüfung ist Berufsausbildung

Nach einem Beschluß der Steuerreferenten der Länderfinanzministerien und des BFM kann die Zeit der Vorbereitung zur Erlangung der Doktorwürde für die Gewährung von Kinderermäßigung (§ 32 Abs. 4 Ziff. 3 EStG) allgemein als Berufsausbildung anerkannt werden. (OFD Koblenz, Rdanws. v. 28. 12. 1955 — S 2191 A — St 211).

Dr. *St.*

Kinderermäßigung für Doktoranden

Für die Gewährung einer Kinderermäßigung wird die Vorbereitungszeit für die Erlangung der medizinischen Doktorwürde als Berufsausbildung anerkannt, entschieden neuerdings die Finanzverwaltungen im Einvernehmen mit dem Bundesfinanzminister (S. 2191). Eigener Verdienst des Doktoranden wird auf die Berufsausbildungskosten des Unterhaltsträgers angerechnet. Dadurch scheiden die Fälle von selbst aus, in denen eine Berufsausbildung tatsächlich nicht vorliegt. Nach Abschnitt 181 Abs. 1 u. 5 der Einkommensteuerrichtlinien 1955 sind eigene Einkünfte bis zu 25% der Gesamtkosten für Unterhalt und Berufsausbildung unschädlich, stets Einkünfte bis zu 75 DM monatlich (Arbeitslohn bis zu 101 DM monatlich). Auch bei Kindern, die über 25 Jahre alt sind, werden Unterhaltsaufwendungen während der Promotionszeit als außergewöhnliche Belastung anerkannt. Sie können daher zu einem Jahresfreibetrag bis 720 DM oder bei auswärtiger Unterbringung bis 1200 DM führen (nach Paragraph 33a Einkommensteuergesetz 1955). D. St.

Tagesgeschichtliche Notizen

— Auf Grund von Erhebungen, die von der Abteilung „Medizinische Arbeitsforschung" des Instituts für angewandte Anthropologie in Heidelberg vorgenommen wurden und die sich auf etwa 16 Millionen Beschäftigte im Bundesgebiet beziehen, entsteht jährlich folgender Verlust an Arbeitstagen:

Unfälle außerhalb des Betriebes	etwa	32	Mill. Arb.-Tage
Erkältungskrankheiten	„	26	„ „ „
Krankheiten d. „rheumatischen" Formenkreises	„	23	„ „ „
Krankheiten des Kreislaufsystems	„	22	„ „ „
Magen- und Darmkrankheiten	„	18	„ „ „
Krankh. d. „lymphatischen" Systems	„	11	„ „ „
Arbeitsunfälle	„	8	„ „ „
Furunkel und Abszesse	„	8	„ „ „
Sonstige Krankheiten d. Bewegungsorgane	„	6	„ „ „
Krankheiten d. Geschlechtsorgane	„	6	„ „ „
Lungentuberkulose	„	5	„ „ „
Krankh. d. Gallenblase und Gallenwege	„	4	„ „ „
Sonst. Krankheiten der Harnorgane	„	4	„ „ „
Krankheiten d. Nervensystems	„	4	„ „ „
Krebs	„	1	„ „ „

DMI

— Nach einer Erhebung der Weltgesundheitsorganisation steht der Magen- und Darmkrebs an erster Stelle unter allen Krebssterbefällen: So entfielen im Jahre 1953 hierauf 44,6% aller Krebstoten in England; in Schottland waren es 46,5%, in Dänemark 48,4%, in Spanien 48,9%, in Finnland 56,2%, in Frankreich 50,1%, in Irland 51,7%, in Italien 54,6%, in Norwegen 51%, in Holland 50,5%, in Schweden 52,7%, in der Schweiz 50,6%, in Südafrika 45,7%, in Kanada 46,7%, in Chile 62,6%, in den USA 39%, in Uruguay 54,6%, in Japan 73,3%, in Australien 45,3% und in Neuseeland 46,3%. In der Bundesrepublik lagen die Zahlen bei den Männern wesentlich höher als bei den Frauen: Magenkrebs 54,6% gegenüber 46,3%, Darmkrebs 7,9% (8,9%) und Mastdarmkrebs 10,2% (7,2%). DMI

— Kostenlose kieferorthopädische Behandlung für Schulkinder in Lübeck. Ermittlungen des Gesundheitsamtes in Lübecker Schulen ergaben, daß etwa 12 bis 15% aller Kinder im Alter von 8—10 Jahren erhebliche Kieferfehlbildungen und falsche Verzahnungen aufwiesen, durch die die Kaufunktion erheblich herabgemindert wurde. Eine Überweisung an die freie Praxis erwies sich als ziemlich zwecklos, da nur ein ganz geringer Teil der Schüler infolge finanzieller Schwierigkeiten die Spezialisten auch tatsächlich aufsuchte. Um dieses Dilemma zu lösen, wurde ein Weg beschritten, der in Westdeutschland bisher einmalig ist: Kinder, deren Eltern die Behandlungskosten nicht aufbringen können, werden einer Arbeitsgemeinschaft, bestehend aus einem Zahnarzt der Gesundheitsverwaltung, zwei Vertretern der örtlichen Zahnärzteorganisation und einem Kieferorthopäden vorgestellt. Dieses Gremium prüft die einzelnen Fälle und überweist alle behandlungsbedürftigen Schüler, deren Eltern minderbemittelt sind, zur unentgeltlichen Versorgung in eine kieferorthopädische Abteilung der Jugendzahnpflege der Gesundheitsabteilung. DMI

— Die Medizinische Akademie Turin veranstaltet das 2. Saint-Vincent-Preisausschreiben in Höhe von 10 000 000 Lire. Der Preis wurde von dem Bezirk Aostatal zusammen mit der Gesellschaft für Fremdenverkehrsförderung des Aostatales von Saint Vincent gestiftet. An dem Preisausschreiben können sich alle Wissenschaftler beteiligen, die nach 1950 einen wesentlichen Beitrag zum Fortschritt der medizinischen Wissenschaften in einer italienischen oder ausländischen Zeitschrift veröffentlicht haben. Bei der Preisverteilung werden nur Kandidaten berücksichtigt, die von wenigstens 10 ordentlichen Mitgliedern der Akademie oder von den med. Fakultäten der ital. Universitäten, vom Gewinner des 1. Saint-Vincent-Preises oder von der „Accademia dei Lincei" oder von den Präsidenten der größeren med. Akademien oder von med. Fakultäten des Auslandes vorgeschlagen wurden. Bewerbungen bis zum 15. Februar 1957 an das Sekretariat der Akademie, Torino, via Po 18, in fünffacher Ausfertigung, in ital., latein., franz., engl., deutscher, span., portug. oder russischer Sprache mit einer ital. oder franz. Zusammenfassung.

— Eine Tagung Deutscher Biologen zur Förderung der Biologie in Forschung, Lehre und Praxis wird vom 27. bis 29. September 1956 in Hamburg veranstaltet. Anmeldung zur Tagung an das Tagungsbüro des VDB, Wuppertal-Elberfeld, Friedrich-Ebert-Str. 217. Bestellungen von Zimmern bei der Fremdenverkehrs- und Kongreß-Zentrale Hamburg.

— Am 6. Oktober 1956 findet im Kursaal Badenweiler anläßlich des 50jährigen Jubiläums der durch Albert Fraenkel inaugurierten Strophanthintherapie eine Vortragsveranstaltung statt. Folgende Vorträge werden gehalten: Prof. Dr. Max Hedinger, Baden-Baden: „Albert Fraenkel und seine intravenöse Strophanthintherapie." Prof. Dr. Hans Staub, Basel: „Zur Pharmakologie von Digitalis und Digitaloid-Glukosiden." Prof. Dr. R. Aschenbrenner, Hamburg-Altona: „Die intravenöse Strophanthinbehandlung Herzkranker und ihre Bedeutung für die praktische Medizin." Quartierbestellung bei der Kurverwaltung Badenweiler.

— Die nächste Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für innere Medizin findet am 24. November 1956 in Düsseldorf statt. Hauptthemen: „Knochenerkrankungen"; „Verkehrsmedizin".

— Atemtherapie-Seminar für Ärzte vom 26.—29. September 1956 in Freudenstadt. Themen: Atem-Gesetze, Atem-Diagnostik, Atem-Therapie. Auskunft durch die Kursleitung: Dr. Glaser, Freudenstadt (Schww.), Lauterbadstr. 24.

Geburtstag: 80.: Dr. Dr. Artur Hofmann, früher Chefarzt am Städt. Krankenhaus in Offenburg (Baden), am 12. August 1956 in Wiesbaden.

— Prof. Dr. med. Willibald Scholz, Direktor der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max-Planck-Institut, in München wurde zum Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina in Halle gewählt.

Hochschulnachrichten: Berlin (FU): Prof. Dr. med. F. v. Mikulicz-Radecki wurde anläßlich seiner Gastvorlesungen an den Univers. Guayaquil sowie Quito (Ecuador) von der Universidad Central (Quito) der Titel eines Doctor Honoris causa verliehen.

Frankfurt a. M.: Dem kommiss. Leiter der Univ. Hals-Nasen-Ohrenklinik, Prof. Dr. Alfred Becker, wurde die Leitung der Hals-Nasen-Ohrenklinik an den Städt. Krankenanst. Nürnberg übertragen.

Göttingen: Prof Dr. H. Kalk, Leitender Arzt der Medizinischen Abteilung d. Stadtkrankenhauses Kassel, Hon.prof. in der Medizinischen Fakultät, wurde anläßlich eines Vortrages in Bologna die „Medaille der Medizinisch-Chirurgischen Akademie von Bologna" verliehen. — Priv.-Doz Dr. Arthur Stadtmüller, bisher wiss. Assistent an der Univ.-Frauenklinik, wird die Leitung der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Osterode (Harz) übernehmen. — Dem Oberassistenten am Physiologischen Institut Dr. Hans-Dieter Henatsch wurde die Lehrbefugnis für „Physiologie" erteilt.

München: Der Priv.-Doz. für Urologie in der Medizinischen Fakultät, Chefarzt der Urologischen Klinik München, Dr. Ferdinand May, wurde zum a.pl. Prof. ernannt. — Dr. Wolfgang Spann wurde zum Priv.-Doz. für „Gerichtliche und Versicherungs-Medizin" ernannt. — Dr. Rudolf Wetzstein wurde zum Priv.-Doz. für „Anatomie" ernannt.

Münster: Dem früheren Direktor der Zahnärztlichen Univ.-Klinik Prof. Dr. Rudolf Müller wurde das „Große Verdienstkreuz des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland" in Anerkennung seiner besonderen Verdienste auf dem Gebiet der Zahnheilkunde verliehen. — Prof. Dr. F. W. Brauss, Direktor des Hygiene-Instituts der Stadt Dortmund, wurde zum beratenden Mitglied der Internationalen Gesellschaft zum Studium der infektiösen und der parasitären Krankheiten ernannt. — Dr. med. Hanns-Jürgen Mohr, wissenschaftlicher Assistent des Pathologischen Instituts, wurde die Venia legendi für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie erteilt. — Prof. Dr. Joachim Wüstenberg, Direktor des Hygiene-Instituts des Ruhrgebietes zu Gelsenkirchen, hat einen Ruf auf den Lehrstuhl für Hygiene und Bakteriologie an der Univ. Kiel erhalten.

Todesfall: Martha Marquardt, persönliche Sekretärin Paul Ehrlichs von 1902 bis zu seinem Tode 1915, starb am 14. Juli 1956 in London. Nach Ehrlichs Tod hat sie ihr Leben fast ausschließlich der Sammlung und Veröffentlichung seiner Arbeiten, Manuskripte und Briefe gewidmet. Sie starb kurz bevor der erste Band einer Gesamtausgabe aller wissenschaftlichen Schriften Paul Ehrlichs herauskam.

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich **DM 6.40,** für Studenten und **nicht vollbezahlte Ärzte DM 4.80** vierteljährlich zuz. DM 1.— Postgebühren. In der **Schweiz** Fr. 10.— einschl. Postgeld; in **Österreich** S. 40.— einschl. Porto; in den **Niederlanden** hfl. 5.80 + 2.35 Porto; in **USA $** 1.55 + 0,65 Porto; **Preis des Heftes DM 1.—.** Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Alle 8 Tage erscheint ein Heft. Verantwortlich für die Schriftleitung: Prof. Dr. Landes und Dr. Hans Spatz, München 38, Eddastr. 1, Tel. 66767. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89345. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26, Tel. 593927. Postscheck München 129, Konto 408 264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.